INSTITUTUL DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE IAȘI
CLINICA DE ENDOCRINOLOGIE

PROF. DR. DOC. PENCEA VERA
DR. E. ZBRANCA DR. V. GNEAZDOVSCHI

CURS DE ENDOCRINOLOGIE CLINICA

IAȘI — 1980

Scanned with OKEN Scanner

INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE IAŞI

CLINICA DE ENDOCRINOLOGIE

Prof. dr. doc. PENCEA VERA

Dr. E. Zbranca Dr. Violeta Gneazdovschi

C U R S
DE
ENDOCRINOLOGIE CLINICA

I a ş i
1 9 8 0

Scanned with OKEN Scanner

Tabla de materii

Introducere. Prof.dr.doc. Vera Pencea 2
Cap.I. HIPOTALAMUSUL. Vera Pencea 6
- Hormonii neurohipofizari 8
- Hormonii hipofiziotropi 10
- Diabetul insipid 15
- Sindromul Schwartz Bartter 21
- Pubertatea precoce neurogenă 22
- Hipogonadismul hipogonadotrop pur 22
- Sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich) 23
- Amenoreea psihogenă 24
- Anorexia mintală 24
- Sindromul de emaciere diencefalic 24
- Psihoza diencefalică periodică Raiss Golant 24
- Sindroame hiperprolactinice. Zbranca T.E. 24
Cap.II. HIPOFIZA. Vera Pencea 27
- Hormonul somatotrop 29
- Prolactina 31
- Hormonul adrenocorticotrop 32
- Hormonul lipotrop 33
- Hormonul tireotrop 34
- Hormonii gonadotropi 35
- Insuficienţa hipofizară 39
- Nanismul hipofizar 43
- Acromegalia 47
- Gigantismul 52
Cap.III. TIROIDA. Vera Pencea 55
- Hormonii tiroidieni 57
- Hipotiroidia 63
- Hipertiroidia 72
- Guşa 81
- Tiroiditele 86
- Tumorile glandei tiroide 89

Scanned with OKEN Scanner

Cap.IV. PARATIROIDA. Zbranca T.E. 92
- Hormonul paratiroidian 93
--Calcitoninele 94
- Valori normale ale unor parametri metabolici fosfo-calcici .. 95
- Hiperparatiroidia 96
- Hipoparatiroidia 100
- Spasmofilia 102
Cap.V. GLANDELE SUPRARENALE. Vera Pencea 104
- Hormonii corticosuprarenali 105
- Hormonii medulosuprarenali 111
- Boala Addison 113
- Sindromul Cushing 120
- Sindromul Conn 126
- Sindromul suprarenogenital 130
- Feocromocitomul 135
Cap.VI. OVARUL. Violeta Gneazdovschi 141
- Hormonii ovarieni 143
- Sindroame hipofuncţionale 144
- Hipogonadismul protoovarian global 145
- Hipogonadismul de origine hipotalamo-hipofizară 147
- Sindroame hiperfuncţionale 149
- Hiperestrogenia 149
- Hiperluteinismul 150
- Hiperandrogenia ovariană 151
Cap.VII. TESTICULUL. Zbranca T.E. 154
- Generalităţi 154
- Spermatogeneza 154
- Hormonii testiculari 155
- Hipogonadismul masculin 157
- Testiculul feminizant 161
- Impotenţa 162
- Ginecomastia 162
- Criptorhidia 163
- Precocitatea sexuală 163
- Tumorile endocrine ale testiculului 164

Scanned with OKEN Scanner

P R E F A Ţ A

Scoala românească de endocrinologie s-a afirmat pe plan naţional şi mondial încă de la începuturile formării sale în jurul personalităţii lui C.I.Parhon. Primul tratat de endocrinologie din lume a fost publicat de acest neobosit cercetător, care a deschis perspective şi a trasat noi căi ce reprezintă permanenţe în inventarul de cunoştinţe al endocrinologiei. Numele lui C.I.Parhon este legat şi de creerea unei importante şcoli medicale. Savanţi de prestigiu,ca Stefan Milcu, Marcela Pitiş - la Bucureşti sau Maria Briese - la Iaşi, pentru a nu cita decît cîţiva dintre valoroşii săi elevi, i-au continuat şi dezvoltat opera, au perpetuat spiritul de exigenţă, de probitate, de neobosit investigator al fenomenelor biologice.

Endocrinologia, nu constituie o disciplină restrînsă, rezervată unui mic număr de specialişti. Alături de sistemul nervos central, sistemul endocrin are importante funcţii de integrare, pe care le realizează prin mesageri hormonali produşi la nivelul unor celule specializate, între care există strînse şi complexe interrelaţii. Identificarea unui număr mare de hormoni şi realizarea sintezei unora dintre ei a făcut posibilă o mai bună interpretare a mecanismelor fiziologice şi patologice ale sistemului endocrin. Din această cauză, cunoaşterea noţiunilor fundamentale de endocrinologie reprezintă o necesitate pentru medicul de orice specialitate. In acest sens, "Cursul de endocrinologie clinică" reprezintă un instrument pentru însuşirea datelor principale ale hormonologiei şi patologiei endocrine. Limitaţi de dimensiunile şi de însuşi scopul lucrării, ne-am străduit să facem o prezentare sintetică a datelor clasice şi a actualităţilor care au o valoare în înţelegerea fiziopatologiei endocrine, selectînd date semnificative dintr-un imens material faptic, acumulat într-un timp relativ scurt în domeniul endocrinologiei. Sperăm că, această a doua ediţie să se bucure de aceeaşi audienţă, pe care a avut-o ediţia precedentă.

Prof.dr.doc. Vera Pencea

I N T R O D U C E R E

Existenţa secreţiilor interne a fost intuită încă în sec. al 18-lea (Théophile Bordeau) şi dovedită de Claude Bernard în 1855. Termenul de "hormon" (derivat din cuvîntul grecesc "ormano" = stimulez) a fost introdus de Starling şi Bayliss în 1902, iar cel de "halone" a fost creat de Schaffer pentru a defini secreţiile interne cu rol inhibitor. De fapt, aşa cum s-a stabilit ulterior, acelaşi hormon poate avea acţiuni fiziologice sinergice, antagonice, complementare şi de potenţare.

Endocrinologia modernă înglobează în sistemul endocrin alături de glande endocrine compacte cu structuri extrem de variate, celule cu potenţial secretor răspîndite difuz în organism. Conceptul de secreţie internă ca funcţie generală a fost întrevăzut de C.I. Parhon, care a pus ca motto la celebra sa monografie "Les sécretions internes", publicată în primul deceniu al acestui secol, un citat din Brown Séquard: "fiecare organ, fiecare ţesut, fiecare celulă posedă o secreţie internă". In 1966, Pearse a individualizat un ansamblu de celule, cu origine comună în creasta neurală, care corespund, în parte, sistemului endocrin difuz, celule capabile să capteze şi să decarboxileze precursorii aminelor biogene (Amine Precursor Uptake and Decarboxylase-APUD). Pe lîngă aceste celule, sistemul endocrin cuprinde şi celulele aparatului digestiv, care secretă numeroşi hormoni gastrointestinali. Dezvoltarea conceptului despre quasi-ubicvitatea sistemului endocrin a permis să fie identificaţi hormoni şi la nivelul ţesutului nervos, îndeosebi la nivelul hipotalamusului. Sistemul endocrin care foloseşte calea sinaptică şi cel endocrin care foloseşte calea umorală sînt în strînsă interdependenţă. La nivelul sistemului nervos stimulii primiţi de la diferite etaje ale organismului sînt recepţionaţi, integraţi, modulaţi şi transformaţi în impulsuri neuronale şi neurohormonale. Dezvoltarea neuro-endocrinologiei a confirmat că integrarea tuturor aferenţelor de origine centrală ajung la nivelul hipotalamusului. Aici, sînt eliberaţi hormoni hipofiziotropi care, pe cale neurovasculară, prin intermediul sistemului port descris de Popa şi Fielding în 1930, ajung la adenohipofiză. Aceşti hormoni sînt în relaţie intimă, la nivelul eminenţei mediane, cu sistemul aminergic care, pe lîngă rolul de neurotransmiţător sinaptic, ar modula secreţia hormonilor

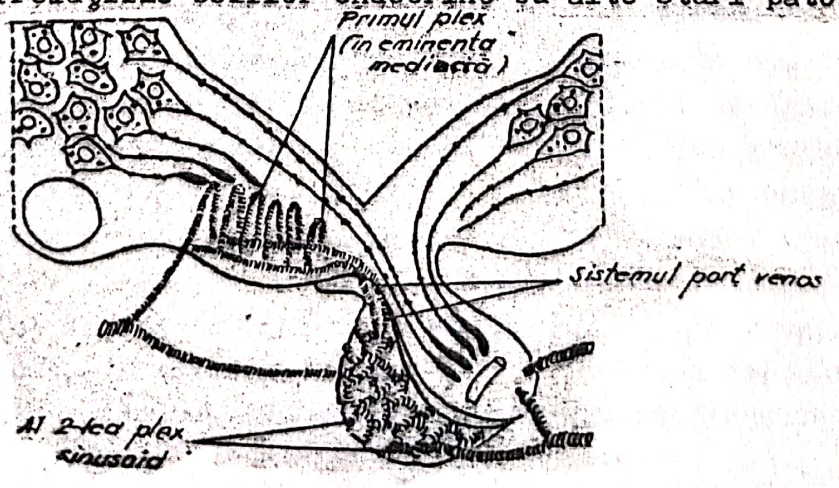
hipofiziotropi.

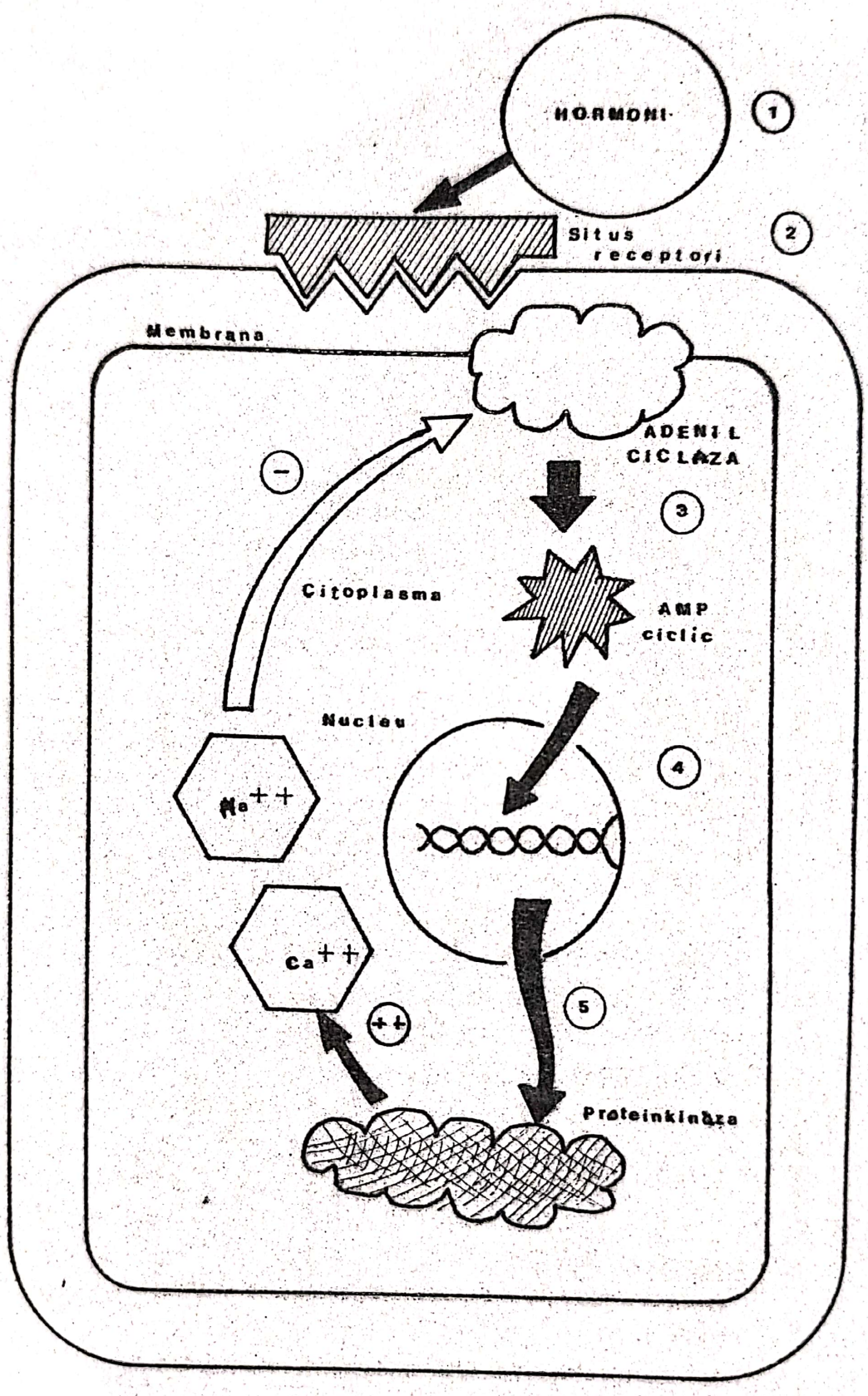
Sinteza hormonilor se efectuează din precursori simpli, diferiţi pentru hormonii proteici faţă de cei steroizi. După eliberare, hormonii trec în circulaţie, unde o parte se leagă de vectori specifici, cealaltă parte reprezentînd forma liberă, practic activă. Schimbări minime în structura chimică a hormonilor pot modifica activitatea hormonală sau pot conduce la tulburări de ordin imunologic. De asemenea, sînt bine cunoscute tulburările privind legarea hormonilor de vectorii plasmatici. Sub formă legată, hormonii nu intervin în mecanismul de retrocontrol hipotalamo-hipofizar şi nici nu au acces la "ţinta celulară".

In prezent, sînt studiate intimităţile proceselor intracelulare şi modul cum hormonii acţionează la nivelul receptorilor. Hormonii sînt mesageri care acţionează pe receptorii celulari specifici, pentru a antrena o modificare a activităţii celulare.Hormonii peptidergici acţionează la nivelul membranelor celulare, antrenînd sinteza celui de al doilea mesager AMPc (adenozin monofosfatul ciclic). Hormonii steroizi pătrund în celulă, unde sînt modificaţi într-un metabolit activ.

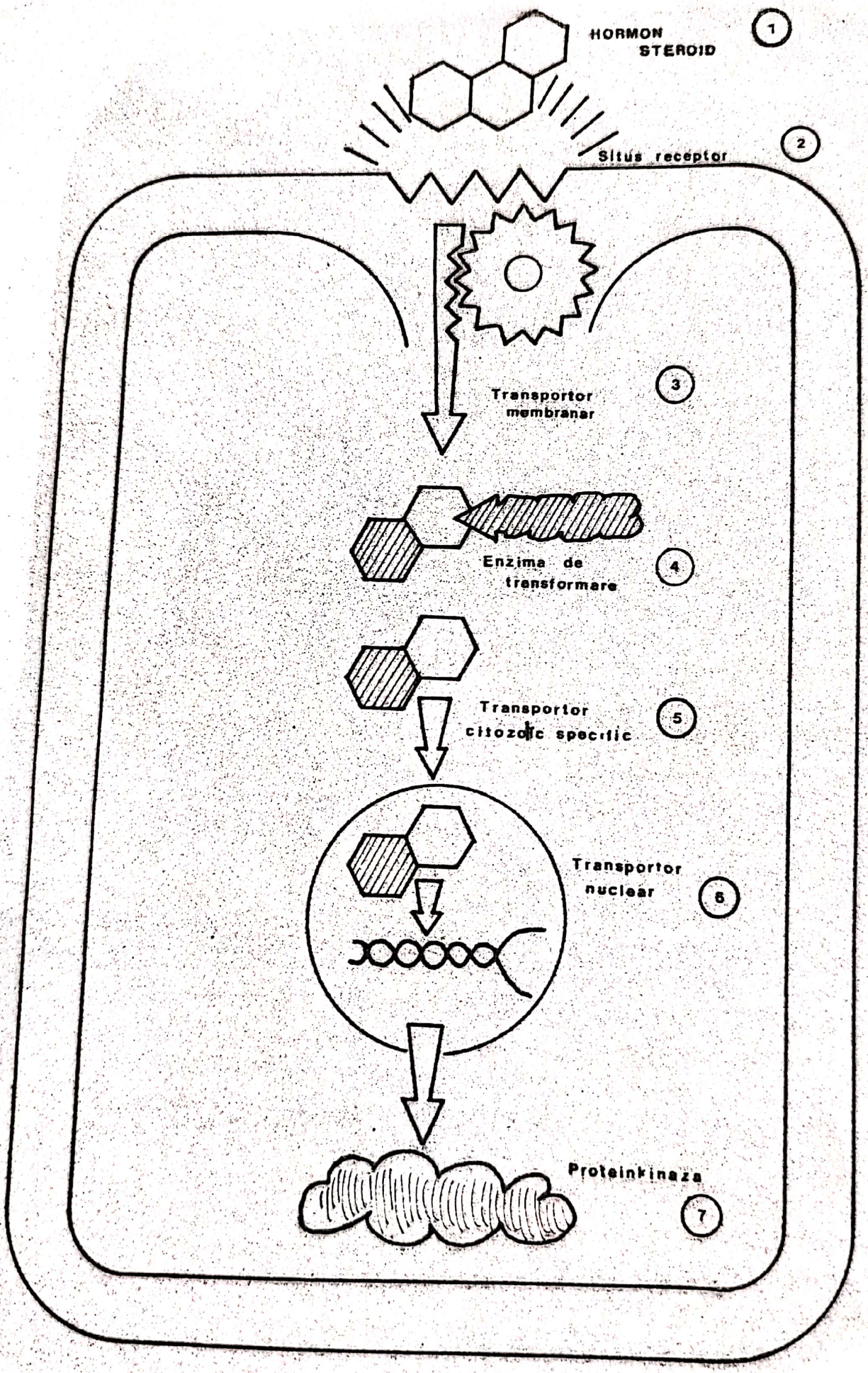
Endocrinologia clinică, deşi aparent ar părea limitată la cunoaşterea unor sindroame endocrine tipice, are implicaţii mult mai largi, întrucît în mecanismul de producere al bolilor endocrine pot fi interesate diferite etaje, de la nivel central şi pînă la periferie, exprimate printr-un accentuat polimorfism clinic. Reciproca este de asemenea valabilă şi numeroase boli neendocrine pot avea un răsunet negativ asupra sistemului endocrin.

Din aceste date, rezultă atît importanţa cunoaşterii noţiunilor fundamentale de endocrinologie de către medici din alte specialităţi, cît şi necesitatea ca medicul endocrinolog să cunoască interrelaţiile bolilor endocrine cu alte stări patologice.-





Modul de actiune al unui hormon proteic



Modul de actiune al unui hormon steroidian pe celula receptoare

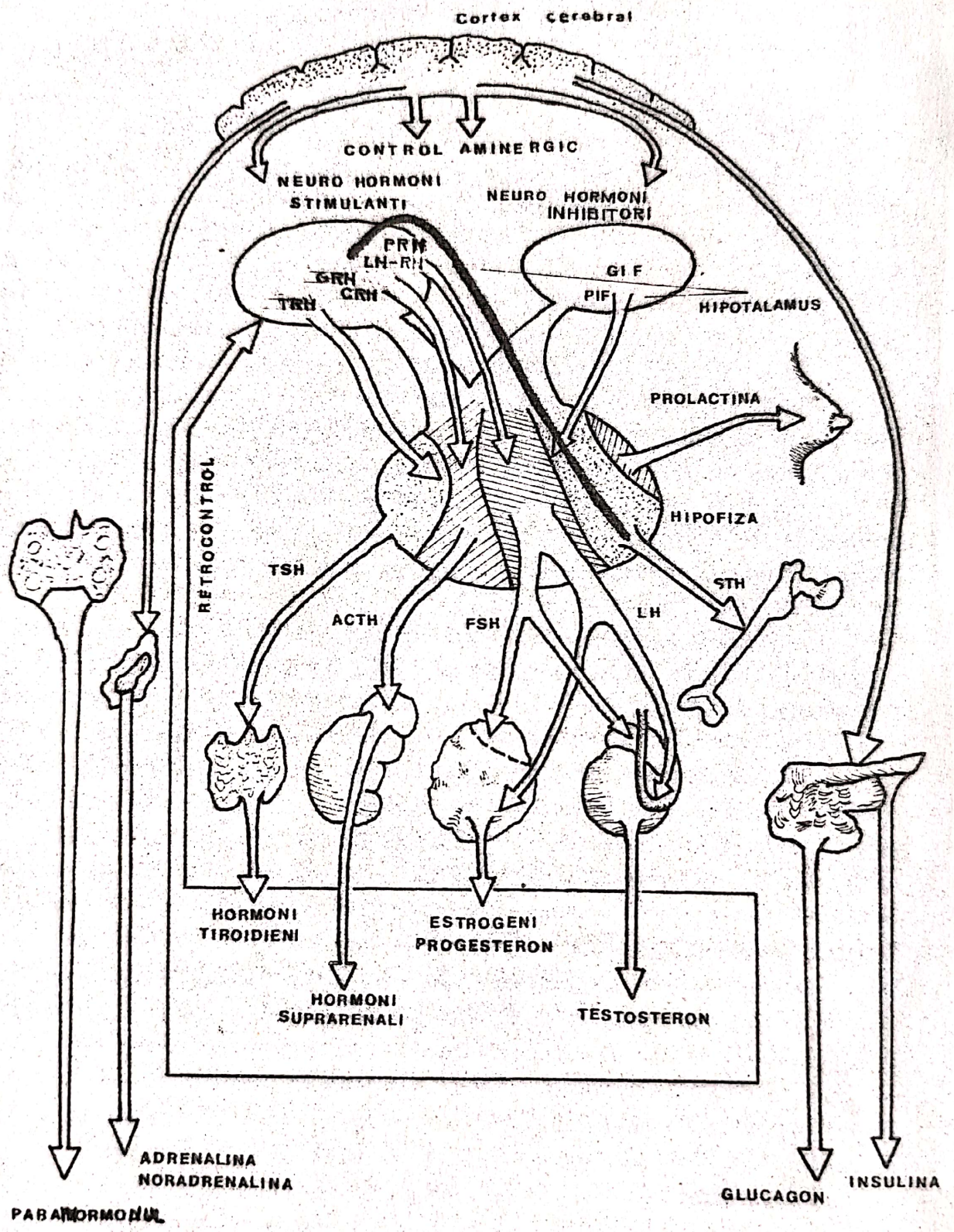
Capitolul I

H I P O T A L A M U S U L

Hipotalamusul este o parte a diencefalului în care se află grupe ganglionare, nuclei şi importante căi de conducere vegetative. In afară de funcţia lor de "centri nervoşi", unele grupe ganglionare posedă şi o activitate secretorie de tip hormonal. Situat sub talamus, în spaţiul optopenducular, hipotalamusul este constituit din prelungirea inferioară a ventricolului al III-lea, formînd planşeul şi pereţii laterali ai acestui ventricol. Pîlnia realizată este infundibulul, iar zona din jurul acestuia este acoperită de o lamă de substanţă cenuşie, tuber cinereum. Vîrful infundibulului (partea centrală a tuberului) formează eminenţa mediană care se prelungeşte inferior cu tija hipofizară (infundibulară). Eminenţa mediană cuprinde un număr de fibre amielinice grupate în două zone, internă şi externă şi foarte numeroase anse vasculare. Hipotalamusul are un diametru de 2,5 cm şi o greutate de 4 g.

Hipotalamusul controlează balanţa energetică şi osmotică, somnul şi veghea, circulaţia şi respiraţia, temperatura corpului, creşterea, maturaţia şi reproducerea. Hipotalamusul este considerat "placa turnantă" dintre sistemul nervos central şi cel endocrin, locul unde este convertită "informaţia nervoasă şi informaţia endocrină". Centrii hipotalamici sînt integraţi centrilor encefalici superiori. Două sisteme sînt în relaţie intimă cu hipotalamusul : sistemul limbic (constituit din nucleul amigdalian, septum habenular, nucleul anterior al talamusului şi diverse formaţii ale arheo-cortexului temporal şi frontal) şi structura reticulată (compusă din celule nervoase difuz repartizate în regiunile talamice şi mezencefalice). Numai unitatea cu sistemul nervos permite funcţiilor endocrine de a menţine echilibrul hormonal.

Strînsa interdependenţă a sistemelor nervos şi endocrin realizată la nivelul hipotalamusului "focarul de convergenţă al stimulilor nervoşi" a fost de mult timp intuită prin existenţa a numeroase legături anatomice directe : tija pituitară, fascicolul nervos hipotalamo-hipofizar şi sistemul portal venos (Popa şi Fielding). Ansamblul structurilor nervoase şi vasculare responsabile de reglarea neuro-endocrină formează aşa numitul complex hipotalamo-hipofizar. Intrucît, nu există o legătură nervoasă directă între hipotalamus şi



Axele endocrine

adenohipofiză, integritatea sistemului portal venos este esenţială pentru funcţionarea optimă a adenohipofizei. Hormonostatul hipotalamic la stimuli exteroceptivi şi proprioceptivi răspunde prin producţia de neurosecretate specifice, care ajung în hipofiză, hipotalamusul fiind considerat staţia de control neurohormonală. Reglarea endocrină a hipofizei de către hipotalamus a fost dedusă, luîndu-se în considerare că primul plex al sistemului port este în relaţie strînsă, la nivelul eminenţei mediane şi al tijei pituitare, cu fibrele nervoase ale fascicolului hipotalamo-hipofizar, venite din diverşii nuclei ai hipotalamusului. La nivelul eminenţei mediane (denumită de Reichlin în 1966 ca "glandă endocrină") şi a tijei pituitare, fibrele coborîte din hipotalamus se găsesc placate pe capilarele plexului primar al sistemului port. La acest nivel, neurosecreţiile aduse în lungul cilindraxonilor trec, prin osmoză, în capilarele sistemului port, după cum a dovedit De Robertis prin studii cu microscopul electronic.

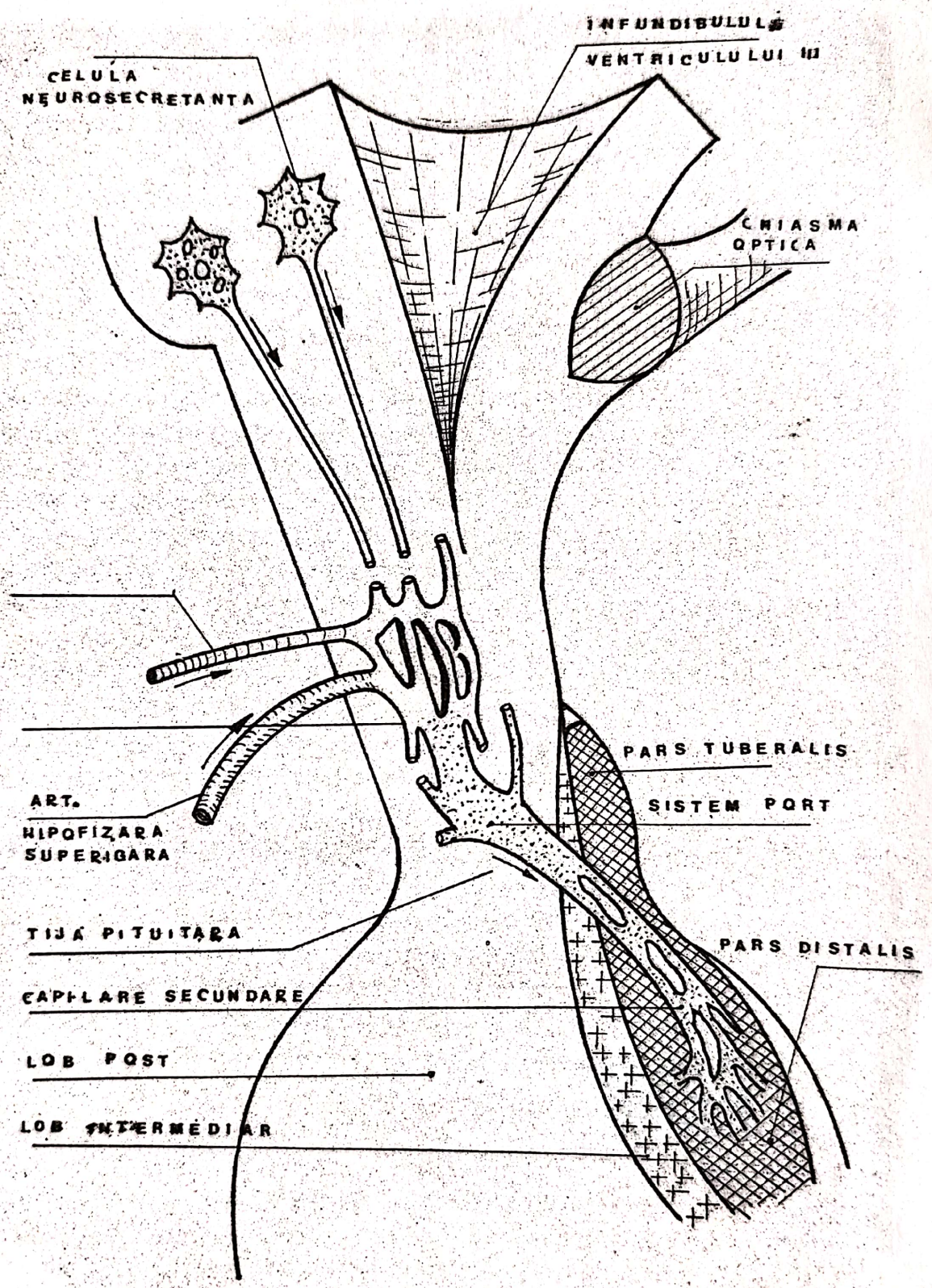
La nivelul hipotalamusului există două sisteme hormonale :

a) sistemul peptidergic, reprezentat de celule care sintetizează vasopresina, oxitocina etc. şi hormonii hipofiziotropi şi

b) sistemul aminergic, ai cărui neuroni sintetizează catecolamine (noradrenalină, dopamină) şi indolamine (serotonina) care pe lîngă rol de mediatori chimici sau neurotransmiţători sinaptici, au şi rol neurohormonal, activitate corelată la nivelul eminenţei mediane cu a hormonilor peptidergici.

Aceste date arată, de fapt, că hipofiza are un grad redus de autonomie, funcţia sa depinzînd de comenzile primite prin hipotalamus de la sistemul nervos. Neuronii hipotalamici specializaţi primesc informaţii de la unele structuri ale encefalului şi le integrează. Odată integrată, această informaţie este transmisă neuronilor hipotalamici, care eliberează granulaţii secretorii. Acestea merg în lungul axonilor asinaptici ai fascicolului nervos hipotalamo-hipofizar, fiind depozitate în neurohipofiză (lobul nervos) sau transportate prin sistemul port la celulele adenohipofizei.

Precizarea spaţială a zonelor de producere a neurohormonilor hipotalamici a fost efectuată prin distrugerea sau excitarea electrică a unor regiuni precise din hipotalamus prin metode stereotaxice, culturi de ţesut hipofizar puse în contact cu porţiuni din hipotalamus şi folosirea unor substanţe cu acţiune selectivă asupra



CONEXIUNILE HIPOTALAMO – HIPOFIZARE

anumitor zone din hipotalamus. Astfel, s-a stabilit că nucleul supraoptic sintetizează vasopresina, nucleul paraventricular elaborează oxitocina, iar aria semilunară mediobazală hipotalamică eliberează hipofiziotropi.

In funcţie de tipul de acţiune, hormonii hipofiziotropi sînt împărţiţi în hormoni de eliberare (RH-releasing hormones) şi hormoni de inhibare a eliberării (IH - release - inhibiting hormones). Bine individualizaţi au fost numai cinci hormoni cu rol în eliberarea şi doi în inhibarea eliberării hormonilor adenohipofizari.

I. Hormonii neurohipofizari recent denumiţi "hipotalamici" mai importanţi sînt: vasopresina cu acţiune antidiuretică şi vasopresoare şi oxitocina, cu acţiune ocitocică (miochinetică uterină şi pe fibrele netede ale canalelor galactofore) şi lactagogă (ejaculatoare de lapte).

Ambii hormoni sînt microproteine (octapeptide ciclice), pe care Du Vigneaud a reuşit să-i izoleze sub formă cristalină şi să-i sintetizeze (oxitocina în 1954 şi vasopresina în 1958). Formulele lor chimice sînt asemănătoare cu deosebirea că în lanţul polipeptidic oxitocina are leucină în locul argininei prezentă în molecula de vasopresină. PM a oxitocinei este de 1007 iar a vasopresinei de 1084. Semiviaţa vasopresinei este de 20 de minute, fiind catabolizată rapid la nivelul rinichiului (75%) şi al ficatului.

Prin metode biologice valoarea normală plasmatică a ADH este de 3 μU/ml, iar urinară de 21,9 ± 8,54 mUI. Dozarea radioimunologică indică valori, în ser de 1 μU/ml, iar în urină de 0,35 mUI în stare de hiperhidratare şi de 6,5 mUI în stare de deshidratare, valorile nocturne fiind mai crescute.

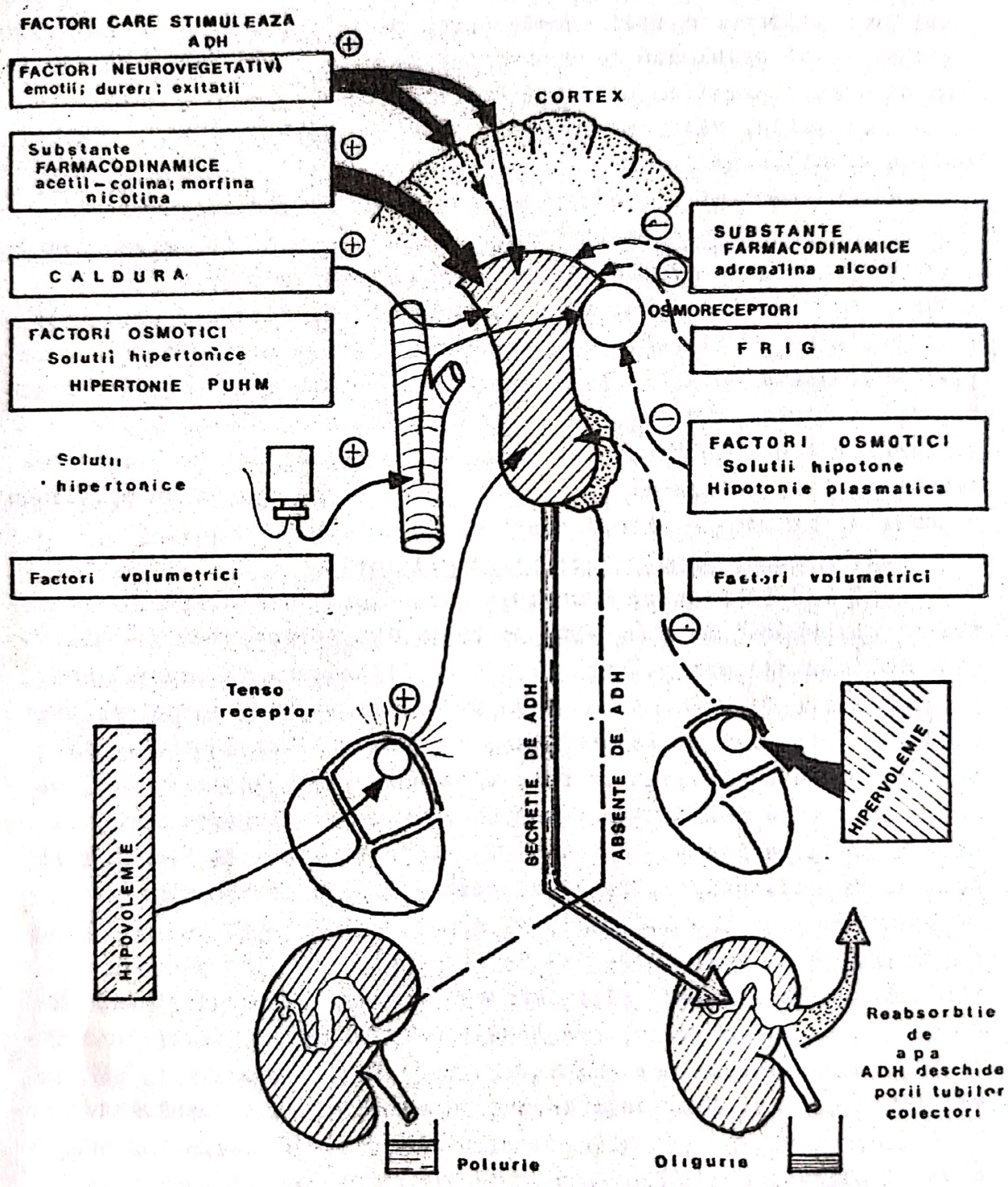
ADH este secretat la nivelul neuronilor din nucleul supraoptic, coboară în lungul axonilor fascicolului hipotalamo-hipofizar pînă în neurohipofiză. Pituicitele au proprietatea de a desface ADH de neurofizina cu care este cuplat în cursul migrării şi de a elibera hormonul în circulaţie.

Acţiunea hormonului antidiuretic. Acţiunea principală a vasopresinei este cea antidiuretică, manifestată la doze extrem de mici; acţiunea vasopresoare este secundară, întrucît pentru a se produce necesită doze de 700 ori mai crescute, efectul presor fiind pur farmacodinamic, hormonul este denumit, antidiuretic (ADH). Rolul esenţial a ADH este de a conserva apa în organism. Acest hormon

menţine volumul şi constanţa lichidului intravascular, fiind la rîndul său condiţionat de aportul în sodiu. Sub acţiunea ADH se produce la nivelul nefronului rezorbţia facultativă a apei. Adaptarea rezorbţiei în funcţie de starea de hidratare internă este condiţionată de prezenţa ADH, care determină creşterea permeabilităţii pasive a celulelor la nivelul segmentului subţire a anseiului Henle, a tubului distal şi a canalului colector. La om, filtrarea glomerulară a apei este de aproximativ 127 ml/mn. Intrucît, mai mult de 85% din volumul care traversează glomerulul renal este reabsorbit în mod obligatoriu la nivelul tubului proximal împreună cu Na+, tubului distal îi rămîn 16 ml/mn, adică 23.040 ml/24 h. Dacă din total se scad 1.500 ml/24 h (diureza zilnică normală) ADH îi revine sarcina de a determina reabsorbţia a 21.540 ml/24 h, ceea ce reprezintă 14,96 ml/mn. ADH-ul acţionează prin fixarea pe celulele tubului distal, producînd activarea adenilciclazei; această enzimă creşte producţia de AMPc (3' 5' adenozin monofosfatul ciclic). Aceasta, la rîndul său, facilitează sinteza unei proteine enzimatice care acţionează deschizînd porii intracelulari, prin depolimerizarea mucopolizaharidelor membranare. Ca rezultat, apa trece din lumen spre interstiţiul renal. ADH adaugă sau scoate apa liberă, pentru a menţine osmolaritatea plasmatică egală cu cea urinară. Prin intervenţia ADH, care diluează sau concentrează urina, osmolaritatea plasmei rămîne constantă în jur de 300 mOsm/l. In diabetul insipid urina este hipoosmolară în raport cu osmolaritatea plasmei datorită carenţei de ADH.

La om, ADH în doze mari are efect cloruretic şi natriuretic. Această ultimă acţiune este evidenţiată în sindromul Schwartz - Bartter (tumori bronşice), în care se secretă în exces ADH. Acţiunea vasopresoare s-ar datora amplificării efectului constrictor asupra muşchilor netezi din toate segmentele arborelui arterial.

<u>Reglarea secreţiei de ADH</u> se face în mod reflex, sub influenţa unor agenţi osmotici, volumetrici şi corticali. Descărcarea de ADH este influenţată de hiperosmolaritate şi hipovolemie. Hiperosmolaritatea impresionează osmoreceptorii (Verney) stimulează funcţia neurohipofizară şi eliberează ADH, care influenţează nefronul (antidiureză) diluînd astfel plasma hipertonică. Variaţiile de volum sînt percepute la nivelul tensoreceptorilor din auriculul stîng şi transmise prin pneumogastrici, ajungînd în hipotalamus



Post hipofiza

Actiunea fiziologica si reglarea secretiei de ADH

prin substanţa reticulată. Printr-un mecanism invers, hipoosmolaritatea şi hipervolemia inhibă complexul neurohipofizar şi creşte diureza prin eliberarea apei excedentare. Deci, variaţiile de tonicitate plasmatică modulează neurohipofiza care la rîndul ei menţine izotonicitatea plasmatică prin intervenţia ADH.

Emoţiile, căldura, durerea, morfina, barbituricele, acetilcolina şi nicotina favorizează eliberarea de ADH, în timp ce frigul, alcoolismul şi clinostatismul deprimă această secreţie.

II. Hormonii hipofiziotropi, activi în doze de ordinul nanogramelor, ajung în adenohipofiză pe cale neurovasculară. Aceşti hormoni se găsesc în cantităţi mai crescute în sistemul port faţă de circulaţia sistemică. Au o structură chimică polipeptidică, simplă, acţionează specific la nivelul membranelor celulare ale adenohipofizei (calea AMPc) şi nu au specificitate de specie. Scăderea eliberării tropilor hipofizari este în raport direct cu diminuarea concentraţiei portale a hipofiziotropilor şi mai puţin cu epuizarea rezervelor hormonale citoplasmatice ale adenohipofizei.

1. Hormoni hipofiziotropi stimulatori

a) TRH (thyrotropin releasing hormone), stimulator al sintezei şi eliberării de TSH, este un tripeptid (piroglutamil - histidil-prolinamidă) sintetizat în 1970 de Gillessan. TRH stimulează şi secreţiile de PRL, de LH şi de STH. Alte acţiuni semnalate sînt scăderea glicemiei şi intensificarea contracţiilor muşchilor intestinali; este utilizat cu rezultate bune în unele boli psihice.

TRH este folosit în practică pentru investigarea funcţiei hipotalamo-hipofizare. Testul la TRH a fost propus de Fleicher şi col. şi de Hall şi col. în 1970. Administrarea de TRH sintetic (Protireline), 200 - 300 µg i.v. sau 20 - 40 mg per os, creşte concentraţia plasmatică de TSH în funcţie de nivelul hormonilor tiroidieni. In mixedem, administrarea i.v. de TRH determină după 20 de minute şi mai mult, creşterea TSH deja mărit, datorită deficitului periferic în hormoni tiroidieni. In tireotoxicoză, TRH nu amplifică nivelul TSH, deja scăzut ca rezultat al excesului de hormoni tiroidieni. In hipotiroidismul terţiar hipotalamic TRH creşte nivelul plasmatic al TSH. La acromegali, TRH măreşte considerabil STH deja crescut.

b) LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) sau Gn-RH (gonadotropin releasing hormone) este un decapeptid izolat în 1971

de Schally şi col. şi de Matsuo şi col. Este singurul hormon care stimulează secreţia şi eliberarea de LH şi, în mai mică măsură de FSH. Apare în hipotalamus în a treia lună a vieţii intrauterine. La pubertate, determină creşterea FSH şi, cu doi ani mai tîrziu şi a LH. Concentraţia maximă de LH-RH a fost găsită la nivelul eminenţei mediane. Se elimină în cantităţi mici prin urină. Testul la LH-RH este folosit în scopul diferenţierii impuberismului de natură hipotalamică de cel de origine hipofizară. In caz de hipogonadism hipotalamic administrarea i.v. de 100 µg LH-RH (Stimu-LH Roussel) antrenează după 15 minute o creştere rapidă a LH, de la 5 mU /ml la 30 mU /ml şi în mai mică măsură a FSH urmată de mărirea semnificativă în funcţie de sex, a testosteronului sau a estrogenilor plasmatici. In cazul existenţei unei leziuni la nivel hipofizar, răspunsul este negativ. In hipogonadismul hipogonadotrop pur, cu anosmie prin agenezie de lob olfactiv (sindromul Kallmann De Morsier), injectarea LH-RH determină creşterea LH, întrucît leziunea este situată la nivelul hipotalamusului. In prezent, acest neurohormon este folosit cu succes în tratamentul criptorhidiei şi al hipogonadismului hipotalamic. Clomiphenul (un antiestrogen) creşte cantitatea de LH-RH (Jeffcoate şi col. 1973), înlăturînd efectul de frînare exercitat de androgeni. Un antagonist al LH-RH ar putea, în viitor, controla fertilitatea, înlăturînd folosirea contraceptivelor. Secreţia de LH-RH este stimulată de dopamină.

c) CRH (corticotrophin releasing hormone), peptidbazic cu greutate moleculară în jur de 1000, a fost pus în evidenţă de Guillemen în 1959. Acţiunea sa esenţială se exercită asupra creşterii sintezei şi eliberării de ACTH. Există două tipuri de CRH:

- alfa CRH, format din 15 aminoacizi, dintre care 13 asemănători cu ai moleculei de alfa MSH, stimulează - prin ACTH - steroidogeneza corticosuprarenală şi determină melanogeneza;

- beta CRH, mult mai activ, cu structură apropiată de a lizinvasopresinei, intervine - prin ACTH - asupra funcţiei glucocorticoide a zonei fasciculate corticosuprarenale.

Zona de eliberare a CRH a fost localizată de Hume şi Wittensteim în regiunea postero-laterală a hipotalamusului, în vecinătatea corpilor maxilari. Ulterior, a fost arătată şi rolul zonei hipotalamice mediane în stimularea secreţiei de ACTH.

d) GH-RH (growt releasing hormone) sau STH-RH (somatotropin releasing hormone) este o microproteină izolată de Schally în 1972, a cărei sinteză a fost făcută de Weber în 1973. Este un decapeptid cu greutate moleculară de 2500, cu punct izoelectric acid. Acţiunea sa esenţială se exercită asupra sintezei şi eliberării de STH.

e) PRH (prolactin releasing hormone), creşte eliberarea de prolactină la stimularea produsă de sucţiunea mamelonului (efect atribuit anterior oxitocinei). Se consideră că secreţia sa are loc la nivelul eminenţei mediane.

2. Hormoni hipofiziotropi inhibitori

a) STH-IH sau SR-IH (somatotropin release inhibiting hormone) sau somatostatina, este un peptid format din 14 aminoacizi identificaţi în extractele hipotalamice de Guillemin şi col. în 1973. Din punct de vedere structural, molecula sa are o formă liniară, ciclizată şi o semiviaţă de numai 4 minute. Acest neurohormon inhibă secreţia şi sinteza de STH bazală sau stimulată prin hipoglicemie, arginină, L-DOPA, exerciţiu fizic etc. SR-IH inhibă şi secreţia de insulină, glucagon, gastrină şi menţine în limite normale secreţia de ACTH, LH şi PRL. In schimb, administrarea sa determină diminuarea secreţiei de FSH şi TSH. SR-IH produce hipoglicemie prin efect antiglucagonic, cu diminuarea producţiei hepatice de glucoză.

b) PIH (prolactin inhibiting hormone) a fost izolat de Schally în 1968. Acţiunea acestui neurohormon hipotalamic se exercită direct asupra celulelor prolactinice hipofizare. In leziuni hipotalamice prolactina este eliberată în exces, determinînd la bărbaţi scăderea testosteronului plasmatic, pierderea libidoului şi a potenţei sexuale, iar la femei amenoree şi galactoree. Estrogenii în exces produc deprimarea PIH şi deci eliberare de PRL cu apariţia galactoreei. Administrarea TRH stimulează exocitoza prolactinei de la nivelul celulelor adenohipofizei. L-DOPA precursor al dopaminei inhibă eliberarea PRL. Oprirea lactaţiei în prezent, se efectuează prin 2-bromo-alfa-erogocriptină o substanţă dopaminergică care creşte eliberarea de PIH.

In funcţie de specificitatea biologică hormonii hipotalamici hipofiziotropi cresc sau scad sinteza şi eliberarea stimulinelor hipofizare. Ipoteza conform căreia sub influenţa a doi mediatori hipotalamici specifici, unul stimulator şi altul inhibitor,

fiecare categorie de celule cromofile ar secreta un singur hormon, a fost infirmată de cercetări recente, care au dovedit că, aceeaşi celulă hipofizară este capabilă să secrete mai mulţi hormoni sub impuls polivalent hipotalamic (reglare hipotalamică multifactorială a celulei hipofizare). Astfel, TRH pe lîngă descărcarea de TSH stimulează sinteza şi eliberarea de LH, PRL şi STH. Somatostatina inhibă secreţia de STH, FSH şi TSH.

In afară de hormonii hipofiziotropi hipotalamici care influenţează secreţia glandulotropilor hipofizari, această secreţie este influenţată şi de nivelul plasmatic al hormonilor eliberaţi de glandele periferice. In organismul normal există un "echilibru în balanţă" între nivelul hormonilor produşi de glandele periferice şi nivelul tropilor hipofizari. Fenomenul este denumit mecanismul de autoreglare "în retur" sau "feed-back". Acest sistem funcţionează asemănător sistemelor cibernetice. O creştere a nivelului hormonilor circulanţi determină o inhibiţie a descărcării hipofiziotropilor şi a stimulinelor hipofizare şi invers, scăderea hormonilor în circulaţie stimulează descărcarea acestora. Acest mecanism de aferentaţie inversă sau de retroreacţie este necesar pentru asigurarea unui echilibru funcţional hormonal.

III. Ipoteza reglării funcţiei adenohipofizare prin sistemul aminergic este sprijinită de punerea în evidenţă a unor granule catecolaminice la nivelul eminenţei mediane. Prezenţa acestora alături de a hormonilor hipofiziotropi (-RH sau -IH) arată posibilitatea existenţei unor legături funcţionale între aceste substanţe. Majoritatea corpilor celulari ai sistemului aminergic se găsesc în regiunea pontică a mezencefalului. Prin fascicolul median al telencefalului fibrele ajung la nivelul hipotalamusului. O excepţie o face tractusul dopaminergic tuberoinfundibular a căror corpi celulari se găsesc chiar în hipotalamus (nucleul arcuat), iar terminaţiile acestui tractus la nivelul plexului capilar al sistemului portal.

In ceea ce priveşte intervenţia sistemului aminergic în controlul endocrim s-a dovedit că eliberarea crescută de noradrenalină stimulează sinteza hipofiziotropilor, iar de dopamină şi de serotonină modulează trecerea hipofiziotropilor în reţeaua sistemului port, deci influenţează fluxul neurohormonilor hipotalamici către adenohipofiză.

SINDROAME HIPOTALAMICE

Dintre manifestările patologice determinate de afectarea hipotalamusului mai bine cunoscute sînt sindroamele prin deficit hormonal. Ca simptome generale, bolnavii cu leziuni hipotalamice pot prezenta hipo- sau hipertermie sau oscilaţii termice inexplicabile, secreţii sudorale, modificări vasomotorii (acrocianoză), tulburări de somn, bulimie sau anorexie gravă, adipsie sau polidipsie, oscilaţii tensionale, narcolepsie, epilepsie, dispsomanie, tulburări de comportament, manifestări de hiperexcitabilitate, crize de furie sau frică, accese de rîs sau plîns etc.

Sindroamele endocrine hipotalamice mai bine individualizate sînt : diabetul insipid, sindromul Schwartz Bartter, pubertatea precoce neurogenă, hipogonadismul hipogonadotrop pur, sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich), amenoreea psihogenă, anorexia mintală, sindromul de emaciere diencefalic Russel, psihoza hipotalamică periodică Raiss-Golant, falsa graviditate, galactoreea nepuerperală (sindromul hiperprolactinic) etc.

In aceste afecţiuni diagnosticul este precizat prin folosirea unor teste dinamice specifice.

a) Testul la clomiphen (antiestrogenic care blochează efectul inhibitor exercitat de estrogeni sau de testosteron asupra LH-RH) stimulează direct hipotalamusul. Administrarea a 5o-1oo mg clomiphen, per os, timp de 5 zile, sau de 5 mg i.m. determină în mod normal creşterea cu 50% a secreţiei LH,FSH şi a hormonilor sexuali periferici. In leziuni hipotalamice răspunsul este slab sau nul.

b) In scopul aprecierii deficitului hormonilor hipofiziotropi se aplică testele la TRH, LH-RH, lizin vasopresină, care declanşează creşterea tropilor hipofizari. In cazurile în care sediul leziunii este situat în hipotalamus, răspunsul este normal la stimulare; în leziunile hipofizare testul este negativ (testele sînt expuse la capitolul hormonii hipofiziotropi).

c) Unele metode urmăresc evidenţierea rezervei hipofizare în glandulotropi. Astfel, testul la metyrapom (SU 4885), prin blocajul steroidogenezei la nivelul 11 beta hidroxilării, explorează rezerva hipotalamo-hipofizară în CRH-ACTH. Acest produs, în mod normal, scade producţia de cortizol şi determină creşterea CRH-ACTH; se administrează pe cale orală 0,33 g/kg corp/zi, divizat la 4 ore sau în perfuzie 0,20 - 0,30 g/kg corp în soluţie NaCl 9%, timp de 2 ore. Se dozează cortizolemia şi 17 OHCS în

urină înainte şi timp de 2 zile de la începutul testului. Creşterea semnificativă, cu dublarea valorilor bazale, demonstrează existenţa unor rezerve funcţionale în CRH-ACTH. In deficit hipotalamo-hipofizar răspunsul este nul. Testul la L-DOPA (500mg per os) activează sistemul monoaminergic hipotalamic, crescînd secreţia PIF şi STH-RH. Prolactina dozată din 3o în 3o de minute, timp de 3 ore, scade în condiţii fiziologice cu 50% faţă de valoarea iniţială. Prin testul la clorpromazină (derivat fenotiazinic) se inhibă secreţia PIF şi STH-RH. Administrarea i.m. a 25 mg creşte producţia de prolactină şi scade răspunsul la stimularea prin insulină.

1. Diabetul insipid este un sindrom poliuro-polidipsic determinat de un deficit în sinteza şi eliberarea hormonului antidiuretic (ADH) şi mai rar de o tulburare de receptivitate tubulară renală, faţă de ADH.

Diabetul insipid a fost diferenţiat de celelalte poliurii de către Thomas şi Willis încă din anul 1574.

Simptomatologie. Boala se produce ca rezultat al imposibilităţii rinichiului de a concentra urina. Tabloul clinic este dominat de senzaţia de sete, care obligă bolnavul să ingere cantităţi enorme de lichide. Polidipsia este excesivă, imperioasă şi invincibilă. Restricţia consumului de apă nu poate fi suportată de bolnav şi determină semne de deshidratare acută intracelulară şi extracelulară, ca : frisoane, tahicardie, cefalee, greaţă, scădere ponderală, agitaţie psihomotorie, febră şi chiar colaps. In lipsa apei bolnavii sînt capabili să ingere orice fel de lichide. Cantitatea de lichid ingerată este bine tolerată, fiind paralelă cu poliuria, bolnavul nefiind nici hiperhidratat, nici deshidratat.

Poliuria, alt semn important al bolii, se caracterizează prin valori crescute (pînă la 5 litri în formele uşoare, pînă la 10 litri în formele mijlocii şi peste 10 litri în formele grave) şi prin constanţă (curbă zilnică uniformă la acelaşi bolnav, cu eliminare predominent nocturnă).

Frigul, emoţiile, alcoolul şi hormonii tiroidieni exagerează poliuria, pe cînd febra, ortostatismul, regimul declorurat, narcoticele o diminuă.

Bolnavii pot prezenta o scădere în greutate (deşi apeti-

tul este conservat), insomnie, tegumente uscate, constipaţie, uneori căderea părului, labilitate termică şi tulburări vaso-motorii. Tulburările nevrotice apar în formele grave de diabet insipid. La copii, pe lîngă simptomele amintite, se pot întîlni tulburări de creştere şi întîrziere în apariţia pubertăţii. La femei cu diabet insipid fertilitatea scade cu 50%; de notat că în timpul lactaţiei se reduce intensitatea sindromului poliuro-polidipsic.

Examene paraclinice. Compoziţia chimică a urinei prezintă o serie de caracteristici :

- urina este diluată, slab colorată;
- densitatea este scăzută, între 1001-1005 şi nu creşte dacă se reduce cantitatea de lichide;
- urina este hipoosmolară în raport cu osmolaritatea plasmei ;
- substanţele eliminate prin urină în 24 de ore sînt în aceeaşi cantitate ca la indivizii normali, în afară de sodiu şi clor, care sînt mai scăzute;
- clereanceul apei libere (C_{H_2O}) este intens pozitiv;
- poliuria nu este însoţită de leziuni renale, probele funcţionale fiind normale.

Pentru precizarea formei clinice de diabet insipid se folosesc o serie de teste.

1. Proba setei : se cîntăreşte bolnavul, se suprimă ingestia lichidelor, se colectează urina din oră în oră şi se notează volumul, densitatea şi osmolaritatea, continuînd proba pînă cînd bolnavul elimină o cantitate echivalentă cu cel mult 5% din greutatea corporală. In caz de diabet apar semne de deshidratare, iar osmolaritatea urinară rămîne scăzută. Acest fenomen este obiectivat de creşterea hematocritului, proteinemiei, natremiei şi a punctului delta criospopic. In polidipsia primitivă, diureza scade iar densitatea şi osmolaritatea urinară creşte.

2. Proba cu retrohipofiză : bolnavul este cîntărit după ce a urinat, apoi se dă să prizeze cîte 5 cg pulbere de retrohipofiză, din 2 în 2 ore. Proba se poate efectua şi cu Pitressin 5 UI intramuscular sau cu vasopresină sintetică 10 UI subcutanat. In diabetul insipid hipotalamohipofizar diureza scade şi densitatea urinară creşte treptat pînă la 1025, spre deosebire de diabetul insipid nefrogen, în care aceşti indici rămîn nemodificaţi, ca rezultat al

insensibilităţii nefronului la ADH.

3. Proba la DOCA : administrarea de 2o mg DOCA reduce poliuria, la persoane normale sau la potomani, pe cînd la bolnavii cu diabet insipid determină o majorare a diurezei.

4. Testul hipertoniei saline (Carter şi Robins sau Hickey Hare) : la indivizii normali şi la potomani, provocarea unei hiperosmolarităţi printr-o perfuzie intravenoasă 5oo cm soluţie salină hipertonică 2,5% determină o antidiureză prin declanşarea secreţiei de ADH. La bolnavii cu diabet insipid diureza nu scade şi osmolaritatea nu creşte. Menţionăm că această probă este uneori periculoasă la bolnavii cu diabet insipid.

5. Proba la hidroclorotiazidă : administrarea zilnică a acestui preparat are în diabetul insipid un efect oliguric, maximum de acţiune fiind atins în a treia zi. In polidipsiile primare efectul oliguric este aproape nul. In potomaniile banale, diureza diminuă şi densitatea creşte.

6. Testul la nicotină (Cates şi Garrod) : în mod normal 1 mg nicotină la nefumători şi 3 mg la fumători i.v. (sau 2-3 ţigări fumate în 3 minute) determină o antidiureză la 10 minute, ca rezultat al stimulării secreţiei de ADH. In diabetul insipid ADH este deficitar şi ca atare răspunsul la stimulul nicotinic este slab sau nul.

7. Concentraţia vasopresinei plasmatice, este uneori scăzută la bolnavii cu diabet insipid. In unele cazuri valoarea poate fi normală, dar nu creşte la proba restricţiei hidrice. Estimarea biologică a vasopresinei urinare arată valori scăzute. Neurofizina dozată radioimunologic este de asemenea scăzută (valori normale 2±1 ng/ml).

Forme clinice. In funcţie de mecanismul de producere se descriu următoarele forme :

- diabetul insipid central produs prin scăderea secreţiei de ADH (cîştigat, ereditar, idiopatic);
- diabetul insipid produs prin lezarea osmoreceptorilor;
- diabetul insipid periferic nefrogen, cu secreţie normală de ADH şi insensibilitate renală, faţă de acest hormon (ereditar "X-linked"); transmis de mame heterozigote la sexul masculin.

Forme clinice asociate : diabet insipid cu sindrom infundibular (sindromul Claude şi Lhermithe), cu sindrom adipozo-genital (Marcel, Labé şi Boulin), cu microsomie sau macrosomie hipofizară

şi cu diabet zaharat.

Evoluţie. In diabetul insipid evoluţia depinde în mare măsură de etiologie, fiind progresivă în formele tumorale hipotalamo-hipofizare, infecţioase şi în bolile de sistem.

Diagnosticul diferenţial se va efectua :

- cu poliuriile osmotice din diabetul zaharat, hiperparatiroidism, hiperaldosteronism etc. ;
- cu poliuriile din bolile renale;
- cu potomania descrisă de Achard şi Ramon, considerată ca o nevroză a setei, frecventă la copii la care se creează uşor obişnuinţa de a bea mult;
- cu poliuriile tranzitorii care au loc după migrene, descărcări de catecolamine etc.;
- cu poliuriile după polidipsii voluntare (simulanţi) la care supravegherea atentă permite stabilirea diagnosticului.

Etiopatogenie. Principalele cauze care pot determina diabetul insipid sînt :

- traumatismul cranian, intervenţii chirurgicale pe tumori hipofizare sau cerebrale în cursul cărora poate fi secţionată tija pituitară;

tumori hipofizare, craniofaringioame, astrocitoame, pinealoame, meningioame, tumori ale ventriculului al III-lea, neoformaţii osoase, metastaze canceroase cu localizare în regiunea hipotalamohipofizară;

- boli de sistem : sarcoidoză (Besnier Boeck Schauman), histiocitoză sau leucoză etc.;
- procese infecţioase : ependimite, meningovascularitate, arahnoidite optochiasmatice, encefalite acute sau cronice, meningita cerebro-spinală, tuberculoza şi infecţii rinofaringiene;
- cauze medicamentoase : clorpromazina, carbonat de litium, magneziu etc.;
- etiologie necunoscută (idiopatică).

Diabetul insipid este o poliurie primară determinată de insuficienţa sau de absenţa ADH, produs ca rezultat al lezării unităţii funcţionale dintre hipotalamusul anterior, fasciculul nervos hipotalamohipofizar şi neurohipofiză, indiferent de nivelul la care se produce leziunea. In absenţa ADH rinichiul nu poate concentra urina. Lipsa reabsorbţiei apei la nivelul tubului distal se exprimă

printr-o urină hipoosmolară şi printr-un clearance al apei libere (CH_2O) pozitiv.

In forma idiopatică a diabetului insipid a fost invocată insensibilitatea osmoreceptorilor şi intensificarea mecanismelor de inactivare hepatică şi renală a ADH. Unii bolnavi pot prezenta anticorpi anti-ADH.

Insensibilitatea tubului renal la ADH se poate produce după administrarea îndelungată de DOC, cortizol (Winter), aldosteron (Rolman şi Schwartz),carenţă de potasiu (Mudge), sau exces de litium. S-a descris şi o formă de diabet ereditar, cu transmitere autosomală dominantă fără leziuni hipotalamohipofizare, uneori cu prezenţa hipoplaziei nucleului supraoptic. In forma recesivă legată de sex rinichiul este refractar la acţiunea ADH.

Diabetul insipid mai poate apare printr-un "exerciţiu polidipsic" voluntar, printr-o dereglare a centrului setei sau prin blocaj secretor după un "stress".

După hipofizectomie sau secţionarea tijei pituitare apare în 80% din cazuri o poliurie şi o polidipsie imediată. După 4 - 5 zile se trece printr-o fază de antidiureză care sfîrşeşte prin instalarea diabetului insipid permanent, cu leziuni definitive hipotalamice.

In producerea diabetului insipid, pe lîngă insuficienţa sau absenţa de ADH, este necesară păstrarea integrităţii adenohipofizare pe axă corticotropă. Suprimarea adenohipofizei sau distrugerea bilaterală a suprarenalelor atenuează intensitatea diabetului insipid sau îl face să devină ocult. In diabetul insipid secreţia de glucocorticoizi este crescută prin eliberare de ACTH întrucît osmoreceptorii trimit stimuli concomitent cu stimularea secreţiei de ADH. Se realizează o creştere a cortizolului alături de deficitul în ADH. Cortizolul deprimă sensibilitatea sistemului hipotalamohipofizar privind eliberarea de ADH, se opune acţiunii ADH-ului la nivelul nefronului, accelerează inactivarea ADH-ului în ficat, creşte natremia şi deplasează apa şi potasiu din sectorul intracelular către cel extracelular. Această hipercortizolemie face ca poliuriei,prin carenţă de ADH,să i se adauge o poliurie "suplimentară", care,după expresia lui Decourt, îi face potomani pe cei cu diabet insipid.

<u>Tratament</u>. In caz de diabet produs prin tumori se va urmări

îndepărtarea acestora pe cale chirurgicală sau distrugerea lor prin radioterapie. In celelalte cazuri se va aplica terapia specifică.

Tratamentul de substituţie se efectuează cu pulbere de retrohipofiză, al cărei efect durează, în medie 3 - 5 ore. Acest produs se administrează în doze de 2 - 5 cg pentru o priză nazală pînă la o doză zilnică de 2o cg. Mai comodă este administrarea intranazală sub formă de picături, vată umectată sau aerosoli :

- Adiuretim "Spofa" 1-4 pic/zi;
- Diapid (lyzin - 8 - vasopresină) "Spray" 50/ug/ml, o pulverizare la 6 ore;
- Desurin (deamino-8-arginin-vasopresină) 15 /ug, de 2 ori pe zi.

Pe cale parenterală se poate administra tanatul de vasopresină, în doze de o,5 ml (5 UI de retrohipofiză în 1 ml ulei de arahide), are efect prelungit pe 24 - 72 ore. Alte produse de pitresină (10 U/0,5 ml) injectabile pe cale s.c. sau i.m. au un efect terapeutic de numai 6 - 8 ore.

Supradozarea hormonilor neurohipofizari poate provoca: cefalee, edeme, crampe abdominale, diaree, reacţii alergice. Din această cauză s-a căutat înlocuirea lor cu substanţe nehormonale, susceptibile, de a exercita o acţiune analoagă cu cea a ADH :

a) Crawford şi Kenedy au arătat că clorotiazida (Diurilix) sau hidroclorotiazida (Nefrix), sulfamide diuretice, reduc poliuria cu 5o - 6o% la cei cu diabet insipid. Acest tratament poate fi folosit în formele centrale de diabet insipid în scopul reducerii dozei de ADH. Astfel, se poate utiliza nefrixul, pe cale orală, în doză de 5o - 7o mg/zi în asociere cu potasiu.

b) Arduino şi colaboratorii au introdus tratamentul cu clorpropamidă care acţionează ca un hormon antidiuretic. Această sulfamidă antidiabetică (Diabinese) se utilizează în doze de 25o - 5oo mg/zi în formele fruste de diabet insipid fără insuficienţă adenohipofizară, din cauza riscului unei come hipoglicemice. Ar activa cAMP în prezenţa unei concentraţii minime de ADH. Nu se administrează în diabetul insipid nefrogen sau în potomanie.

c) Carbamazepina (Tegretol, Finlepsin, Stazepin) 4oo-6oo mg/zi sau Clofibratul (Atromid, Lipavlon) 1,5 g/zi (6 capsule) sînt de asemenea eficace în diabetul insipid. Dacă rezultatul este ineficace

la clofibrat sau la carbamazepină, se înlocuieşte cu clorpropamidă. Ordinea enunţată este determinată de faptul că în acelaşi sens se adaugă şi unele inconveniente.

2. Sindromul Schwartz Bartter. Intrevăzut în 1933 de C.I. Parhon, sindromul a fost descris în 1957 de W.B.Schwartz şi F.C. Bartter. Ulterior, Alexander şi Filbin constată prezenţa unor cantităţi excesive de ADH în urină, iar Amatruda şi col. în ţesutul tumoral al bolnavilor cu carcinom bronşic.

Clinic, bolnavii prezintă astenie, melanodermie, anorexie, greţuri, vărsături, iritabilitate, obnubilare, somnolenţă şi diminuarea reflexelor osteotendinoase. Afecţiunea se caracterizează prin retenţie hidrică, limitată la 3 - 4 litri, cu hemodiluţie asociată unei pierderi accentuate de sodiu prin urină şi cu tensiunea arterială normală. Natremia oscilează 110-120 mEq/l. Restricţia sodată este însoţită de diminuarea eliminării sodiului urinar, iar încărcarea sodată de creşterea eliminării sodiului, fără modificarea natremiei. Clearanceul apei libere este constant negativ. Osmolaritatea plasmatică este scăzută, iar cea urinară crescută (peste 500 mOsm/l). Dozarea radioimunologică a ADH în plasmă indica valori crescute, peste 90 µU/ml, constituind elementul de certitudine în stabilirea diagnosticului.

In această afecţiune rinichiul nu poate dilua suficient urina, de unde rezultă o hiperhidratare a organismului, fără edeme. Administrarea de inhibitorii ai ADH (alcool, difenilhidantoină)nu modifică tabloul clinic.

Boala este determinată de secreţia unui analog structural al ADH de către un cancer bronşic sau duodenal, limfosarcom, reticulosarcom, tumoră pancreatică, mai rar de către leziuni infecţioase (meningite, encefalite, poliradiculonevrite sau traumatice (leziuni craniocerebrale).

In producerea bolii a fost incriminată în prezent intervenţia unui factor cu efect natriuretic cu punct de impact pe tubul proximal renal care ar explica hiponatremia cu hipernatriurie.

Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală a tumorii, asociat cu radioterapia şi administrare de antimitotice. Corijarea hiperhidratării se efectuează prin restricţie hidrică. In formele grave se admimistrează Na, hidrocortizon (30 mg/zi) sau 9-alfa fluorohidrocortizon (50 µg/zi). Recent, a fost introdusă în terapie o

substanţă anti-ADN, dimetilclortetraciclina (Ledermicina). Administrarea de diuretice este nefastă, în afară de acidul etacrinic şi de furosemid.

3. Pubertatea precoce neurogenă, rară la fete, este produsă de leziuni tumorale intracraniene, localizate cu predilecţie în regiunea posterioară hipotalamică sau în tubercinereum, de meningoencefalite sau de unele tumori distructive ale epifizei. Din punct de vedere clinic, pubertatea precoce neurogenă este considerată "adevărată", întrucît se însoţeşte de o maturizare sexuală armonioasă şi completă, cu gametogeneză. Frecvent, se întîlnesc o serie de semne neurologice. In această formă clinică, hormonii gonadotropi şi sexuali sînt crescuţi în plasmă şi în urină. Diagnosticul etiologic se efectuează prin examene complementare : ventriculografie, pneumoencefalografie şi arteriografie cerebrală. Pubertatea precoce neurogenă apare datorită distrugerii zonei hipotalamice care normal inhibă înainte de pubertate eliberarea de hormoni gonadotropi. Tratamentul este în funcţie de cauza pubertării precoce neurogene. Indepărtarea chirurgicală a unei eventuale tumori se va asocia cu tratamentul cu medroxiprogesteron sau farlutal (1o - 4o mg/zi), per os sau dopoprovera i.m. (15o mg la 15 zile). Anihilarea efectului tisular al androgenilor se obţine în prezent cu acetat de cyproteron, care împiedică formarea complexului DHT-PC (dehidrotestosteron-proteină) necesar sintezei proteice.

4. Hipogonadismul hipogonadotrop pur, rar întîlnit la femei, se prezintă mai frecvent sub formă de displazie olfacto-genitală Kallmann şi De Morsier. Clinic, boala se manifestă prin creştere în înălţime relativ lentă, adeseori tardivă, realizînd statusul eunucoidal după vîrsta de 2o de ani.

Testiculii sînt de volum redus şi duri, asociaţi cu azoospermie şi impuberism, dar fără ginecomastie. La fete, hipogonadismul hipogonadotrop se manifestă prin amenoree primară, absenţa glandelor mamare, ovare hipoplazice, uter, trompe şi vulvă de tip infantil, în prezenţa unui clitoris de volum normal, semne de carenţă în impregnarea estrogenică şi luteinică. Hormonii gonadotropi sînt scăzuţi, iar stimularea dă un răspuns pozitiv periferic. In acest sindrom, se constată absenţa modificărilor hipofizare. In etiologie a fost incriminată o atingere cerebrală la vîrsta tînără sau un factor genetic ipotetic. Asocierea cu anosmia realizează displazia olfacto-

genitală. Anosmia este congenitală, prin oprirea dezvoltării ebo-şei olfactive, care în condiţii normale apare în a 6-a săptămînă de viaţă embrionară.

5. Sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich). Primele cazuri de sindromul adipozo-genital tumoral au fost reportate de Babinski şi de Fröhlich care au descris tabloul clinic.

După cum rezultă şi din denumire, sindromul se caracterizează, din punct de vedere clinic, prin obezitate şi hipogonadism. Depunerea de grăsime are o localizare particulară tronculară, mai accentuată în segmentele rizomelice ale membrelor, în regiunile mamară şi subombilicală, ceea ce dă băieţilor o înfăţişare feminoidă, iar fetelor un aspect de maturitate exagerată. De regulă, creşterea somatică nu este afectată. Hipogonadismul este evident în perioada parapubertară. La băieţi penisul este infantil, în buton, ascuns în cuta grăsoasă suprapubiană. Testiculii sînt mici, incomplet coborîţi sau criptorhidici. Scrotul este puţin dezvoltat, neplisat şi nepigmentat. Pilozitatea facială este redusă sau absentă iar vocea rămîne subţire. La fete, mamelele rămîn infantile, vulva orientată anterior, menstrele nu apar, pilozitatea axilară şi pubiană fiind discretă.

La adult, boala se manifestă prin diminuarea funcţiei genitale şi regresia caracterelor sexuale secundare, asociate unei obezităţi progresive. In cazurile produse printr-o tumoră hipofizară, sindromul tumoral complică tabloul clinic. Cefaleea cu localizare frontală sau fronto-occipitală, tulburările vizuale şi mărirea de volum a şeii turceşti permit stabilirea diagnosticului etiologic. Rară la copii, forma tumorală este frecventă la adulţi (adenom cromofob şi craniofaringiom). La copii, mai frecventă este forma meningo-encefalitică, cu leziuni localizate în regiunea tuberiană. Sindromul adipozo-genital apare în urma lezării integrităţii nucleului ventromedial (VM), de saţietate cu instalarea polifagiei. Tratamentul chirurgical sau radioterapic este urmat de instalarea panhipopituitarismului ameliorat prin tratament substitutiv cu hormoni periferici.

Sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl reprezintă forma congenitală, determinată de o mutaţie recesivă cu acţiune pleiotropă, care atinge şi regiunea hipotalamo-hipofizară. In acest sindrom, pe lîngă creşterea în greutate şi hipogonadism, se întîlnesc mai frecvent sindactilie, polidactilie, retinita pigmentară şi debili-

tatea mintală.

6. Amenoreea psihogenă - apare brutal şi coincide cu un traumatism psihologic important. Forma cea mai gravă ovarioplegică se însoţeşte de tulburările întîlnite în cursul menopauzei; uneori se asociază galactoreea. Ovarele devin insensibile la stimularea gonadotropă. Tratamentul se efectuează cu estro-progestative.

7. Anorexia mintală, survine, de regulă, la fete tinere, după conflicte psihosexuale. Apare ca o manifestare "abiorexică", pierderea impulsului de a trăi. Clinic, afecţiunea se caracterizează prin anorexie, comportament activ, pierdere severă în greutate, oligodipsie, constipaţie, acrocianoză importantă, amenoree, atrofia tractului genital cu păstrarea pilozităţii puboaxilare. Obiectiv se constată scăderea hormonilor gonadotropi, răspuns pozitiv la stimularea prin LH-RH şi negativ la administrarea clomiphenului. Prognosticul este sever. Tratamentul constă în izolarea totală de mediul familial şi medicaţie psihotropă (sulpirid), la care se adaugă psihoterapia.

8. Sindromul de emaciere diencefalic. A fost descris în 1951 la 5 cazuri între 3 luni şi 2 ani, de către Russel. Pe plan clinic, scăderea în greutate este un semn constant şi dominant, atingînd panicului adipos cu conservarea maselor musculare fără întîrziere staturală sau osoasă şi cu comportament euforic. Ionograma sanguină şi urinară sînt normale. Sindromul este produs de o tumoră hipotalamică anterioară, evidenţiabilă prin encefalografie gazoasă şi examenul fundului de ochi. Prognosticul este rezervat. Intervenţia chirurgicală este doar paleativă, pentru a reduce hipertensiunea intracraniană.

9. Psihoza diencefalică periodică Raiss Golant constă în asocierea de impulsuri dromomanice, dipsomanice şi sexuale cu obnubilarea parţială a cunoştinţei, vasodilataţia feţei şi conjunctivelor şi hipersomnie. Sindromul are un caracter episodic, ritmic, lunar, cu durată de cîteva zile, sfîrşindu-se printr-o criză poliurică. La examenul EEG se constată modificări de tip comiţial. Tratamentul constă în administrarea unei medicaţii anticomiţiale.

10. Sindroamele hiperprolactinice. In cursul ultimilor ani s-a asistat la o veritabilă explozie a cunoştinţelor asupra prolactinei (PRL) umane. Sînt bine cunoscute în prezent sindroamele de hipo- şi hiperprolactinemie.

- Sindromul hipoprolactinic a fost tratat în capitolul referitor la insuficienţa hipofizară. Lipsa prolactinei determină agalactie şi involuţie mamară.

- Sindromul hiperprolactinic nefiziologic

- La femeie hiperprolactinemia poate determina :

- infertilitate, chiar cu cicluri menstruale regulate şi ovulatorii;

- amenoree cu sau fără galactoree (galactoreea este prezentă numai la jumătate dintre cazurile de sindrom amenoree-hiperprolactinemie);

- oligomenoree cu sau fără galactoree;

- hirsutism, acnee, seboree;

- tulburări psihice.

- La bărbat hiperprolactinemia determină un hipogonadism, cu pierderea libidoului, impotenţă, oligospermie şi sterilitate.

Patogenia afecţiunii este complexă. Concentraţiile crescute de PRL inhibă secreţia de progesteron de către celulele granuloase umane luteinizate, induc o abolire a caracterului pulsatil al secreţiei de hormon luteinizant (LH), cresc secreţia de androgeni, în special DHA-S de la nivelul suprarenalei, inhibă transformarea tisulară a testosteronului în metabolitul său mai activ 5-alfa-dihidrotestosteron.

Cauzele hiperprolactinemiei nefiziologice sînt multiple :

- tumori hipofizare : adenoame prolactinice, adenoame somatotrope (acromegalie);

- alte afecţiuni ale SNC : craniofaringiom, secţiune a tijei hipofizare, sarcoidoză;

- hipotiroidia primară;

- producţia ectopică de PRL (sindroame "paraneoplazice");

- medicamente : hormoni (TRH, estrogeni - contraceptive orale), psihotrope (fenotiazine, derivaţi de piperazină, butirofenone, opiacee), antiemetice (metoclopramida, sulpirida), antihipertensive (alfa-metildopa, rezerpina), opiacee endogene (endorfine);

- insuficienţa renală;

- stress-ul;

- cauze necunoscute (hiperprolactinemia "funcţională").

Adenomul prolactinic este cea mai frecventă tumoră hipofizară (aproximativ 40% dintre tumorile benigne ale adenohipofizei).

Asociaţia amenoree-galactoree-adenom hipofizar era cunoscută din 1954 sub numele de sindrom Forbes-Albright. Se distingea de amenoree-galactoree survenind după sarcină (sindrom Chiari-Frommel, 1882) sau fără raport cu o sarcină (sindrom Ahumada-del Castillo, 1952). In prezent această clasificare şi-a pierdut valoarea, toate aceste entităţi reprezentînd de fapt stadii diferite sau momente diferite de apariţie ale aceleiaşi afecţiuni. Explorarea tomografică hipofizară permite să se descopere mici adenoame hipofizare imposibil de diagnosticat prin mijloacele clasice de explorare. Hiperprolactinemia din acromegalie este probabil datorată secreţiei de PRL de către celulele somatotrope tumorale. Leziunile suprahipofizare produc o creştere a PRL prin deconexiunea controlului inhibitor hipotalamic. In caz de hipotiroidie primară excesul de TRH explică hiperprolactinemia, aceasta fiind un puternic stimulator al celulelor lactotrope. In insuficienţa renală cronică hiperprolactinemia este explicată de un stress cronic şi de o diminuare a clearance-ului renal al PRL.

Diagnosticul hiperprolactinemiei este evocat în faţa sindroamelor menţionate mai sus şi confirmat prim dozarea radioimunologică a PRL.

Tratament :

- adenomul prolactinic : radioterapie, excizie selectivă pe cale transfenoidală a adenomului, tratament inhibitor cu bromocriptină (Parlodel, Sandoz). Aceste procedee pot fi aplicate separat sau asociate (iradiere + inhibiţie);

- alte cauze : tratament etiologic (corectarea unei hipotiroidii prin administrare de hormoni tiroidieni, întreruperea tratamentului cu preparate ce induc un exces de PRL);

- hiperprolactinemiile de etiologie necunoscută("funcţionale") : bromocriptina este tratamentul cel mai indicat.

Capitolul II

H I P O F I Z A

Hipofiza sau glanda pituitară a fost descrisă în 1543 de Vesal sub denumirea "glandula pituitaria cerebri excipiens". Această glandă secretă un număr de hormoni, denumiţi şi "tropi" sau "stimuline", prin intermediul cărora controlează din punct de vedere trofic şi funcţional tiroida, suprarenalele şi gonadele. La adult, hipofiza are în medie, o greutate de 0,6 g şi dimensiuni de 6/8/10 mm. Aşezată la baza creerului, în şaua turcească (fosa hipofizară a osului sfenoid), hipofiza este acoperită de o expansiune a durei mater care formează diafragmul şeii. Acest diafragm este străbătut de tija pituitară (6 mm lungime), care începe din tuber cinereum şi prin care hipofiza este conexată hipotalamusului. Anterior hipofizei se află peretele sfenoidal iar posterior, lama patrulateră (2 mm grosime) care o separă de trunchiul bazilar şi de protuberanţă. Supeior, hipofiza vine în raport cu recesus infundibular, cu prelungirea inferioară a cavităţii ventricolului III, cu chiazma optică şi nervii optici, iar lateral, cu pereţii sinusului cavernos.

Din punct de vedere topografic, hipofiza este formată din mai multe părţi. Adenohipofiza (lobul glandular) cuprinde partea distală (pars distalis), partea tuberală (pars tuberalis) şi partea intermediară (pars intermedia) virtuală la om. Neurohipofiza formată din lobul nervos (pars nervosa), eminenţa mediană a tuber cinereum şi tija infundibulară (pedunculul) este direct legată de hipotalamus. Partea distală, mai voluminoasă, reprezintă 70% din greutatea glandei, fiind mai mare la sexul feminin.

Adenohipofiza derivă din punga lui Rathke (evaginaţie ectodermică a peretelui dorsal al gurii primitive). Neurohipofiza se dezvoltă mai tîrziu, ca o proieminenţă ectodermică din diencefal (planşeul ventricolului III).

Aportul de sînge în hipofiză se efectuează pe două căi. Vascularizaţia principală se face, prin arterele hipofizare, ramuri ale arterei carotide interne. Artera hipofizară superioară deserveşte adenohipofiza şi infundibulul, iar artera hipofizară inferioară aprovizionează cu sînge lobul nervos. Pe lîngă acest sistem general vascular, există şi sistemul portal venos care este format dintr-o reţea capilară situată în eminenţa mediană şi în tija hipofizară, o reţea

capilară situată în partea distală a hipofizei şi vase porte, mai mult sau mai puţin lungi, care unesc aceste două reţele. Acest sistem a fost observat de Rainer şi descris de Popa şi Fielding, în 1930. La început s-a crezut că circulaţia portală drenează sinusoidele părţii distale. Ulterior, s-a constatat că circulaţia în acest sistem se face invers, de la hipotalamus spre hipofiză. Reîntoarcerea sîngelui este asigurată de venele hipofizare laterale, care drenează sîngele de la adenohipofiză şi de venele lobului nervos, care conduc sîngele spre sinusurile cavernoase. Asemenea creierului şi măduvei, hipofiza nu are circulaţie limfatică.

Inervaţia simpatică a adenohipofizei este formată din fibre amielinice, care-şi au originea în ganglionii cervicali superiori şi care prin plexul carotidian intern, urmează ramurile arterelor hipofizare. Inervaţia parasimpatică este constituită din fibre amielinice care formează fasciculul hipotalamo-hipofizar.Majoritatea fibrelor acestui fascicol coboară prin partea posterioară a tijei pituitare şi se termină în lobul nervos. Două fascicole sînt bine individualizate: tractusul supraoptico-hipofizar, care ia naştere în nucleii SO şi PV şi tractusul hipotalamo-tuberal care provine din diverşii nuclei hipotalamici ai regiunii mediane şi posterioare.

<u>Partea distală</u> a adenohipofizei este formată din cordoane celulare, separate prin sinusuri mari vasculare. Clasic, se descriu în pars distalis două tipuri principale de celule : celule cromofobe mici, cu slabă afinitate spre coloranţi şi celule cromofile, mai voluminoase, care pot fi, în funcţie de afinitatea tinctorială, eozinofile sau bazofile. Metode tinctoriale şi histochimice empirice au permis diferenţierea în partea distală a hipofizei, a şase tipuri de celule cromofile desemnate prin litere greceşti.Trei tipuri de celule bazofile, cu granulaţii glucoproteice, PAS pozitive ar secreta hormonii, foliculostimulant (FSH), luteinizant (LH) şi tireotrop (TSH) şi trei tipuri acidofile, cu granulaţii neglicoproteice, PAS negative sau slab pozitive ar secreta hormoni proteici puri, somatotropul (STH), prolactina (PRL) şi adrenocorticotropul (ACTH).Metode moderne de imunohistiochimie au permis identificarea în adenohipofiză a 5 categorii funcţionale de celule: somatotrope, prolactinice, tireotrope, gonadotrope şi corticomelanolipotrope (Pasteels J.L.1979). Ar exista un singur tip de celulă gonadotropă care secretă FSH şi LH şi un singur tip de celulă care ar secreta ACTH - MSH şi lipotropul (LPH).

In ceea ce priveşte proporţia celor două tipuri principale de celule din partea distală, după Rasmussen, cromofobele reprezintă aproximativ jumătate din numărul total de celule. Bazofilele nu întrec 10%, restul fiind acidofile.

Partea tuberală, sau lobul infundibulo-tuberal, înveleşte anterior şi lateral tija pituitară. Ea cuprinde celule de aspect cromofob şi celule pseudobazofile. Acestei regiuni bogat vascularizate îi revine un rol important în reglarea hipotalamo-hipofizară.

Lobul nervos al neurohipofizei este constituit din celule mari, piramidale sau fusiforme, denumite pituicite (Bucy) sau hipofizocite (Roussy), din spongioblaste, celule epindimare şi nevroglice, corpi hialini, celule bazofile şi fibre nervoase din fascicolul hipotalamo-hipofizar. In această regiune se mai găsesc resturi embrionare din epiteliul bucal.

Secreţia endocrină a adenohipofizei

In sistemul endocrin, adenohipofiza are rolul de a elabora hormoni glandulotropi, care stimulează celelalte glande endocrine "periferice". Pentru a înţelege funcţia acestei glande, vom studia pe rînd acţiunile fiziologice ale acestor hormoni şi mecanismul de reglare al endocriniei hipofizare.

1. Hormonul somatotrop (STH) sau de creştere (GH), a fost izolat de Li şi colab. în 1944 din hipofiza de bou şi, ulterior, din cea de om. STH este secretat de celulele "alfa" eozinofile, PAS negative care după Bargman, reprezintă 44% din totalul populaţiei celulare a părţii distale. Li şi Niall au stabilit în 1971, secvenţa aminoacizilor din molecula de STH. Este un polipeptid neramificat, cu PM de 21.500, format din 191 aminoacizi dispuşi în 2 bucle, cu 2 punţi disulfidice. Activitatea sa biologică depinde de anumiţi aminoacizi situaţi în partea centrală a moleculei, denumită "zona activă", iar cea imunologică din aminoacizii terminali. Anumiţi aminoacizi îi dă specificitatea de specie. Din această cauză, STH preparat din hipofize de bovine nu este activ la om; recent s-a stabilit că fragmentul ce cuprinde aminoacizii 96 - 133 stimulează creşterea staturală. In tulburările de creştere se obţin rezultate terapeutice favorabile prin utilizarea de STH preparat din hipofize de om recoltate la necropsie. Cantitatea de STH dintr-o hipofiză de om este estimată la 8 mg. Producţia zilnică de STH este de 400 µg (Aflort şi col. 1973). Semiviaţa acestui hormon este de 25 de minute. Concentraţia plasmatică la noul născut este de 50 ng/ml, la copil se redu-

ce treptat pînă la 10 ng/ml şi ajunge la adult la 5 ng/ml. In mod fiziologic se pot înregistra creşteri de STH pînă la 25 ng/ml în caz de efort fizic, hipoglicemie, stress, tratament cu estrogeni, propranolol etc. Valoarea cea mai crescută se înregistrează în prima parte a somnului. In cursul unei zile se constată variaţii mari ale concentraţiei plasmatice, din care cauză, simpla dozare a STH nu aduce date concludente în diagnosticul unei afecţiuni hipofizare. Din acest motiv, pentru aprecierea rezervei hipofizare de STH, se aplică o serie de probe dinamice. Secreţia de STH este stimulată de hipoglicemie (o,1 insulină/kg corp) şi de aminoacizi (arginină 3o g în 5oo ml ser fiziologic), care determină creşterea STH de la 10 ng/ml la 40 ng/ml. De asemenea, glucagonul (1 mg) şi blocanţii beta adrenergici măresc concentraţia plasmatică de STH. Scăderea secreţiei de STH apare în hiperglicemie, creşterea NEFA şi după blocajul receptorilor alfa adrenergici.

Acţiunea hormonului somatotrop. STH promovează dezvoltarea generală a organismului, dar mai ales creşterea osoasă (condrogeneza şi osteogeneza). Nu este precizat dacă această acţiune este directă, întrucît nu se constată acumularea sa în cartilajele de creştere. De regulă, el se concentrează la nivelul ficatului, muşchilor, ţesutului adipos şi limfoid. STH induce formarea unui factor de sulfatare ("sulfation factor") care creşte absorbţia sulfatului (^{35}S) în condroitină (Salmon şi Daughaday 1957). Acest mediator al efectului STH asupra cartilajului de creştere a fost denumit somatomediană (SM). Activitatea STH este concordantă cu a SM în promovarea creşterii. Au fost izolate mai multe somatomedine, mai bine cunoscute : sînt : SM-A peptid neutru şi SM-C peptid bazic. De asemenea, IGF I şi II (insulin-like growth factor) şi MSA (multiplication stimulating activity) sînt incluse tot în grupul somatomedinelor. Principalii producători de SM sînt ficatul şi, mai puţin, rinichiul şi muşchiul. Estrogenii şi glucocorticoizii ar inhiba, pe cînd insulina şi prolactina ar stimula producţia de SM. Asemănarea IGF I cu proinsulina vine ca un argument că aceste substanţe fac parte din grupul insulinic. SM (C) la subiectul normal adult dozată radioimunologic (1977) are valori cuprinse între o,7 - 2,6 U/ml.

STH facilitează pătrunderea aminoacizilor în celule şi stimulează biosinteza de proteine (efect anabolic); favorizează lipoliza, inhibă lipogeneza; mobilizează grăsimile periferice şi uşurează intrarea şi utilizarea AGL, mai ales la nivelul muşchiului şi ficatu-

lui; favorizează glicoliza şi blochează fosforilarea glucozei intracelular, fiind diabetogen. STH creşte fosforemia, fosfataza alcalină, calciuria, hidroxiprolinuria, absorbţia intestinală a calciului şi retenţia de apă şi sodiu în organism. I se atribuie şi alte acţiuni : antiinfecţioasă, cancerigenă, cardiotonă şi trofică cutanată.

Reglarea secreţiei de STH. Stimularea secreţiei de STH (GH) este dependentă de GH-RH (STH-RH), iar inhibarea secreţiei de STH de somatostatină (GH-IH). Sistemul aminergic (noradrenalina, dopamina şi serotonina) creşte secreţia de STH. Substanţele antidopaminergice (clorpromazina, pimozidul) scad secreţia de STH, iar stimularea receptorilor dopaminergici (L-DOPA, apomorfina, brom-ergocriptina) amplifică secreţia acestui hormon.

2. Prolactina (PRL) este secretată de celulele acidofile (eritrozinofile) PAS negative. Este un hormon polipeptidic, cu o constituţie simplă, în spirală, format din 198 aminoacizi, cu două punţi disulfidice şi PM de 26.000. Din punct de vedere structural are analogie cu HPL (hormonul placentar lactogen) şi cu STH (Niall şi colab.1973). Unii autori atribuiau activitatea PRL acţiunii intrinsece a STH. Dozarea radioimunologică a PRL a permis separarea sa de STH (Friesen). Cantitatea de PRL din hipofiză este de 100 µg, iar în plasmă de 25 ng/ml. maximă între orele 3 şi 6 dimineaţa. Semiviaţa acestui hormon este de 30 de minute.

Acţiunea prolactinei. In cursul gravidităţii PRL are efect mamotrop. Valoarea sa creşte treptat în primul trimestru la 60 ng/ml, în al doilea trimestru la120 ng/ml şi în ultimul trimestru la 240 ng/ml, secundar inhibării PIH de către estrogeni. Postpartum, acţiunea principală a PRL este lactotropă, de declanşare a excreţiei de lapte (efect lactogenic) şi de menţinerea secreţiei lactate (efect galactopoetic). PRL acţionează asupra glandei mamare deja preparată prin acţiunea sinergică a estrogenilor, progestagenelor, corticosteroizilor şi hormonului placentar lactogen. In timpul alăptării atinge valori de 300-400 ng/ml. In afara sarcinei PRL ar avea o acţiune luteotropă, de menţinerea secreţiei corpului galben. PRL i se atribuie şi alte efecte : somatotrop, diabetogen şi antilipolitic. De asemenea, PRL creşte acumularea androgenilor în prostată şi amplifică sinteza de androgeni,în testicul. In carcinomul prostatic se constată o creştere a PRL, care dimunuă la administrarea stilbestrolului. La bărbaţi, excesul de PRL determină tulburări ale libidoului

şi scăderea potenţei sexuale, iar la femei amenoree, galactoree şi sterilitate. PRL induce hiperfosforemie, hiperkaliemie şi hipercalciurie.

Reglarea secreţiei de prolactină. Secreţia de PRL este inhibată de un polipeptid hipotalamic, PIH. Stimularea sistemului dopaminergic creşte PIH şi deprimă secreţia de PRL. Invers, blocarea sistemului dopaminergic prin rezerpină, clorpromazină, sulpirid, alfametil DOPA, acetilcolină, contraceptive, meprobamat etc. creşte secreţia de PRL. Un puternic factor stimulator al PRL este TRH. De asemenea, sucţiunea mamelonului determină, după 3o de minute, o creştere accentuată a PRL. In cursul stressului, în hiperestrogenism (estrogenii deprimă PIH) şi în hipotiroidie (prin creşterea TRH) se constată valori crescute ale PRL.

O serie de substanţe stimulează receptorii dopaminergici care eliberează PIH, diminuînd astfel secreţia de PRL sau acţionează direct pe celulele hipofizare, inhibînd secreţia de PRL. Astfel, L-DOPA (Larodopa), în doze de 5oo mg/zi creşte PIH, iar 2-alfa-bromergocriptina (CB 154), un alcaloid din secară cornută, administrat în doze de 2,5 - 10 mg/zi (la mese) stimulează receptorii dopaminergici blocînd şi exocitoza PRL. De asemenea, ergotrilul derivat din ergolină creşte cantitatea de PIH.

Unii autori consideră că ar exista şi un factor hipotalamic denumit PRH, cu structură asemănătoare cu a TRH, care stimulează secreţia de PRL.

3. Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este secretat de celulele hipofizare corticomelanolipotrope, PAS slab pozitive. Identificat de Evans în 1924, acest hormon a fost izolat de Li, Simpsom şi Evans în 1942. Sinteza moleculei de ACTH a fost efectuată în 1963 de Schwyzer şi Sieber. ACTH este constituit dintr-un lanţ unipeptidic în configuraţie de L, care conţine 39 de aminoacizi (Sheppard 1956), posedînd o funcţie aminică NH_2. Activitatea biologică a ACTH este legată de primii 24 de aminoacizi, specificitatea de specie fiind dată de aminoacizii 25 la 32, iar activitatea imunologică de fragmentul peptidic terminal (22 la 39 - Imura şi col.). ACTH se găseşte în hipofiză în cantitate de o,25 mg. Producţia zilnică de ACTH este de 1o ng, iar concentraţia plasmatică dublă la ora 8 (2o pg/ml) şi minimă la ora 18 (10 pg/ml). Semiviaţa acestui hormon este de 1o minute, fiind inactivat rapid de o proteinază plasmatică.

Acţiunea adrenocorticotropului hipofizar. ACTH intervine în troficitatea şi hormonocrinia corticosuprarenalei, în special a zonelor fasciculată şi reticulată. Dovada acestei acţiuni o constituie faptul că hipofizectomia produce atrofia acestor regiuni, cu scăderea capacităţii funcţionale, fenomene care cedează la administrarea de ACTH. In steroidogeneză, acţiunea sa esenţială este de transformare a colesterolului în delta 5 - pregnenolon (faza mitocondrială), etapă comună în sinteza tuturor hormonilor steroizi. Descărcarea de corticosteroizi sub acţiunea ACTH determină o serie de modificări ale metabolismelor proteic, glucidic, lipidic şi electrolitic, acţiuni care vor fi expuse mai pe larg la acţiunile hormonilor corticosuprarenali.

Dintre acţiunile extrasuprarenale ale ACTH semnalăm pe cea melanogenetică (întrucît conţine nucleul heptapeptidic), efectul adiposokinetic de mobilizare a acizilor graşi neesterificaţi din depozitele grăsoase şi de reducere a conţinutului în grăsimi prin mărirea vitezei de oxidare a lipidelor la nivelul ficatului. In doze mari are o acţiune hipoglicemiantă, prin stimularea secreţiei de insulină.

Reglarea secreţiei de ACTH. Secreţia de ACTH este comandată de CRH. Funcţia esenţială a ACTH este de a amplifica concentraţia de cortizol plasmatic liber. Secreţia de CRH - ACTH este inhibată de creşterea cortizolului prin mecanismul de "feed-back" negativ. Creşterea secreţiei de ACTH apare şi după administrarea de ADH. La situaţii stressante, sistemul limbic ambalează axa CRH-ACTH. Ritmul nictemeral de secreţie a ACTH şi cortizolului lipseşte la orbi, la bolnavi cu tulburări psihice sau cu leziuni cerebrale postencefalitice.

4. Hormonul lipotrop (LPH)

Li a stabilit formula chimică a beta LPH în 1976. Acest hormon cuprinde 91 de aminoacizi. Concentraţia plasmatică la ora 9 poate atinge valoarea de 100 - 200 pg/ml, iar la ora 23 valori de 50 - 80 pg/ml. Incă din 1967, Chretien şi Li izolează o gama LPH care corespunde primilor 58 de aminoacizi ai moleculei de beta LPH. Ambele LPH cuprind secvenţa celor 22 de aminoacizi (37 pînă la 58) ai beta MSH.

Alfa MSH nu a fost identificat la om, dar el este inclus în primii 13 aminoacizi ai ACTH, hormon care conţine şi CLIP (Corticotrophin - Like - Intermediate - lobe Polypeptide) în secvenţa

aminoaciziler (18 pînă la 39) terminali. Peptidele cuprinse în molecula de ACTH (alfa MSH şi CLIP) şi în molecula de LPH (beta MSH) nu sîntsecretateizolat decît de speciile care posedă lob intermediar funcţional. La nivelul creerului, hipotalamusului şi hipofizei au fost izolate şi endorfinele care posedă o activitate morfinomimetică şi care sînt de asemenea fragmente incluse în molecula de beta LPH. Pe lîngă peptidele amintite, molecula de beta LPH conţine encefaline, pentapeptide care corespund aminoaciziler 61-65 şi care au fost puse recent în evidenţă în creer. Unii autori susţin că beta LPH în anumite situaţii se scindează în circulaţia generală în aceste peptide.

LPH, ACTH sînt secretate de aceeaşi celulă hipofizară corticomelanolipotropă.

Acţiunea hormonului lipotrop. Acţiunea esenţială a LPH este adipokinetică. Nucleul heptapeptidic al formulei de ACTH între aminoacizii 4 pînă la 10 şi ai formulei beta LPH între aminoacizii 46 pînă la 52 imprimă acestora efectul de stimulare a melanocitelor cu apariţia hiperpigmentării cutanate şi a mucoaselor.

Reglarea secreţiei LPH. Descărcarea LPH are loc în cursul hipoglicemiei insulinice după administrare de metopiron şi scade la administrarea dexametazonului, factori ce intervin în mod analog şi asupra secreţiei de ACTH. De asemenea, LPH şi ACTH au acelaşi ritm de secreţie. Ress în 1977 a avansat ideea că CLIP şi alfa MSH se găsesc la om în hipofiza fătului şi ar avea rol stimulator al zonei fetale corticosuprarenale crescînd sinteza de DHEA.

În boala Addison, boala Cushing, sindromul Nelson şi în tumorile "ectopice de ACTH" creşterea producţiei de LPH şi ACTH, hormoni care conţin nucleul heptapeptidic ar fi responsabili de pigmentarea accentuată prezentă la aceşti bolnavi. Recent, a fost descris un sindrom cu interesare unică a secreţiei de ACTH-LPH.

5. Hormonul tireotrop (tireostimulina hipofizară) este o glicoproteină formată din două subunităţi alfa şi beta, cu PM de 25.000, secretată de celule bazofile PAS slab pozitive. TSH a fost descoperit în 1922 şi purificat în 1948. Activităţile biologică şi imunologică nu au fost încă localizate în molecula de TSH. Producţia hipofizară de TSH este de 100 µg/24 h, iar concentraţia plasmatică între 2 - 3 ng/ml. Semiviaţa acestui hormon este de 30 minute.

Acţiunea hormonului tireotrop.TSH influenţează troficitatea şi funcţionalitatea glandei tiroide, intervenind în toate etapele sintezei hormonilor tiroidieni. Intensificarea acţiunii trofice a TSH determină apariţia guşii. Dintre acţiunile extratiroidiene menţionăm alterarea substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv, cu creşterea sintezei şi acumulării de mucopolizaharide, în special de acid hialuronic, substratul infiltraţiei mixedematoase. De asemenea, TSH are acţiune morfogenetică şi adipokinetică.

Reglarea secreţiei TSH. In reglarea secreţiei de TSH intervine TRH, homeostazia oxidativă fiind asigurată prin mecanismul de autoreglare "în retur". Astfel, creşterea plasmatică a hormonilor tiroidieni deprimă secreţia de TRH - TSH prin "feed-back" negativ, iar scăderea lor creşte nivelul plasmatic al TRH şi TSH. Somatostatina blochează eliberarea de TSH, indusă de TRH.

6. Hormonii gonadotropi

Hormonii gonadotropi sau gonadostimulinele sînt : FSH (Follicle Stimulating Hormone) şi LH (Luteinizing Hormone) denumit şi ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone). Aceşti hormoni ar fi secretaţi de un singur tip de celule bazofile hipofizare, PAS intens pozitive. Din punct de vedere chimic, FSH şi LH sînt glicoproteine în a căror structură se disting 2 subunităţi, una "alfa", comună celor 2 hormoni şi alta "beta", diferită, care imprimă activitatea biologică. Celula gonadotropă eliberează în mod autonom cantităţi considerabile de subunităţi alfa, comune hormonilor gonadotropi şi tireotropului. Fracţiunea beta este activă în prezenţa lanţului alfa. In cursul unei zile se remarcă creşteri minime ale FSH, pe cînd secreţia de LH suferă importante variaţii pulsatile.

Hormonii gonadotropi intervin în troficitatea şi funcţionalitatea gonadelor, fără a posеda acţiuni extragonadice. Hormonii gonadotropi sînt absenţi în hipofiză la copil şi apar la pubertate. Se constată o creştere a acestor hormoni în cursul menopauzei, castrării, în disgeneziile gonadice şi în pubertatea precoce şi scăderea lor în insuficienţa hipofizară. Dozarea biologică a hormonilor gonadotropi totali urinari, realizată pe şoareci femeli de 21 de zile, prin determinarea volumului uterului sau prin depleţia ovariană în acid ascorbic (metoda Parlow), indică valori cuprinse între 5 - 30 US/24 h.

a) FSH, denumit şi hormon gametogenetic, are aproximativ

25o de aminoacizi şi PM de 51.000. In hipofiză se găsesc 200 UI de FSH. Concentraţia plasmatică, determinată prin metode radioimunologice, arată valori de 20 mUI/ml în prima zi, 65 mUI/ml a 14-a zi şi 30 mUI/ml a 28-a zi a ciclului ovarian. La bărbaţi, valoarea FSH este de 30 mUI/ml. Semiviaţa acestui hormon este de 180 minute.

Creşterea foliculilor ovarieni pînă în stadiul preantral este un proces neîntrerupt, care începe înainte de naştere şi continuă toată viaţa, realizat printr-unm mecanism de reglare intraovarian (Peters şi col.1975). FSH asigură, în cursul unei vieţi genitale, maturarea completă a unui număr de aproximativ 400 foliculi ovarieni şi,împreună cu LH, provoacă ovulaţia. La bărbaţi, FSH menţine troficitatea tubilor seminiferi şi maturizează spermatogoniile pînă la stadiul de spermatide. Pentru transformarea spermatidei în spermatozoizi este necesară prezenţa LH şi a hormonilor androgeni. Unii autori susţin că FSH intervine şi asupra celulelor Sertoli.

b) LH uman (PM de 26.000) are o semiviaţă de 65 minute. In hipofiză se găsesc 700 UI de LH. La femeie, cantitatea plasmatică variază între 20 mUI/ml în prima zi, 70 mUI/ml în a 14-a zi şi 25 mUI/ml în a 28-a zi a ciclului ovarian. La bărbaţi, LH plasmatic este de 40 mUI/ml.

<u>Acţiunea hormonului luteinizant</u>. Acţiunea esenţială a LH se exercită asupra steroidogenezei gonadice. La femei, stimulează secreţia steroizilor la nivelul tecii interne, la nivelul celulelor granuloasei foliculului ovarian şi a corpului progestativ. La bărbat, LH controlează secreţia ţesutului interstiţial testicular. Acest hormon produce diferenţierea ţesutului şi dezvoltarea celulelor Leydig, menţine troficitatea plasmei seminale şi vitalitatea celulelor germinale.

<u>Reglarea secreţiei hormonilor gonadotropi</u>.Secreţia de hormoni gonadotropi este sub dependenţa unui decapeptid hipotalamic (LH-RH sau Gn- RH). Cantităţi reduse de hormoni gonadotropi se produc totuşi independent de hipotalamus. LH-RH determină o creştere importantă a sintezei şi a eliberării de LH şi o creştere discretă de FSH. In hipotalamus se găsesc 2 sisteme reglatoare, care controlează formarea şi eliberarea hormonilor gonadotropi :

- un sistem primar, stimulator continuu al formării şi eliberării de LH şi FSH şi inhibitor al PRL, denumit "centru tonic",

localizat în regiunea periventriculară mediobazală a hipotalamusului şi

- un sistem secundar, care inhibă centrul primar şi determină ciclurile la femeie, denumit "centru ciclic, sau clonic", situat în hipotalamusul anterior, în aria preoptică, imediat sub nucleul paraventricular.

La femei, secreţia de hormoni gonadotropi este ritmică, pe cînd la bărbaţi este de tip continuu. Diferenţa de reglare gonadotropă, care se observă la cele 2 sexe, este datorată celulelor ariei preoptice, capabile să recunoască şi să capteze estrogenii şi să declanşeze eliberarea LH-RH preovulant. Rezultă că secreţia mediociclică de LH este dependentă de "ceasul pelvin" (pelvic clock), reprezentat de secreţia de estrogeni, care imprimă ciclicitate în secreţia hipotalamică. La bărbaţi, celulele ariei preoptice nu sînt capabile să sintetizeze o proteină citoplasmatică care să cupleze estrogenii, androgenii fiind cei care se opun acţiunii de sensibilizare a ariei preoptice faţă de estrogeni. Eliberarea ciclică de LH-RH are loc numai cînd estrogenii au atins un anumit nivel "critic". La ambele sexe secreţia ciclică a hormonilor gonadotropi este înnăscută. La şobolanii masculi nou născuţi, castraţi, administrarea de estrogeni induce o activare ritmică a secreţiei de hormoni gonadotropi. Administrarea de androgeni la şobolance (pui), nu mai mari de 5 zile, determină pierderea capacităţii hipotalamusului de a secreta ciclic hormoni gonadotropi. De asemenea, lezarea ariei preoptice, prin metode stereotaxice, provoacă estru permanent şi transformarea polichistică a ovarelor.

Sistemul monoaminergic ar facilita trecerea LH-RH în sistemul port şi ar modifica comportamentul celulelor gonadotrope faţă de acest hormon. Noradrenalina şi dopamina ar favoriza eliberarea preovulantă de LH, iar serotonina ar inhiba descărcarea acestui hormon. PGE_2 poate induce eliberarea de LH-RH.

Hormonii gonadotropi acţionează asupra foliculilor ovarieni. Dezvoltarea tecii interne permite, la un moment dat, acestor celule să devină receptive la LH. Acest hormon se leagă şi de celulele granuloasei în ultimele faze ale maturaţiei foliculare. LH induce la nivelul celulelor tecale, în prezenţa unui echipament enzimatic bogat, sinteza de androstendion şi testosteron şi, în mică cantitate, de estrogeni.

FSH se leagă exclusiv de celulele granuloasei foliculilor ovarieni. In faza foliculară precoce, FSH maturează complet foliculii şi stimulează sinteza, de către celulele granuloasei, a enzimelor necesare aromatizării hormonilor androgeni preluaţi prin difuziune din zona tecală. Celulele granuloasei sintetizează 90% din estrogeni, prin aromatizarea androgenilor trecuţi din compartimentul tecal şi o mică cantitate "in situ". In faza foliculară tardivă, preovulantă, FSH este acumulat în abundenţă în lichidul folicular, pentru a fi prezent cînd hormonul hipofizar este deprimat de excesul în estrogeni. Concomitent, FSH induce creşterea receptorilor celulelor granuloasei faţă de LH. Numai foliculii care acumulează suficient FSH pentru activarea anzimelor de aromatizare a androgenilor şi realizează o sinteză suficientă de 17 beta estradiol, sînt capabili să ajungă la maturitatea completă, restul foliculilor fiind destinaţi atreziei foliculare. Creşterea cantităţii de estrogeni descarcă LH-RH preovulant, determinînd ovulaţia. După ovulaţie, LH opreşte maturarea foliculară, realizează luteinizarea morfologică şi funcţională a tecii interne şi formează corpul progestativ, care secretă progesteron. Producţia unor cantităţi crescute de estrogeni determină scăderea de FSH, iar de progesteron scăderea de LH. Scăderea concomitentă a secreţiei de estrogeni şi de progestagene determină apariţia hemoragiei "de privare" (menstruaţia).

La bărbaţi, sinteza de androgeni şi de estrogeni de către celulele ţesutului interstiţial testicular este condiţionată de LH, sub dependenţa LH-RH. Deprimarea secreţiei de LH, la sexul masculin, se efectuează prin androgenii testiculari. Date recente stabilesc că inhibarea LH are loc sub influenţa 5-alfa dehidrotestosteronului, iar inhibarea LH-RH sub influenţa estrogenilor.

Secreţia de FSH stimulează spermatogeneza, iar deprimarea FSH este dependentă de un polipeptid "inhibina". Lacy şi Petit susţin că "rezidual bodies", formaţi în cursul procesului de spermiogeneză, sînt fagocitaţi de celulele Serteli, care ar sintetiza substanţa "X", cu rol inhibitor asupra FSH. Stechell şi Jacks consideră că "rete testis" conţine o substanţă cu rol inhibitor asupra FSH. Recent însă, s-a demonstrat, pe cultură de celule hipofizare, autonomia secreţiei de FSH.

INSUFICIENTA HIPOFIZARA TOTALA (PANHIPOPITUITARISM)

Primul caz de insuficienţă hipofizară totală a fost descris de Simmonds, în 1914. In 1937, Sheehan descrie necroza prin infarct hipofizar, apărută în cursul unei naşteri laborioase, cu hemoragie abundentă însoţită de colaps vascular. In prezent, denumirea de sindrom Simmonds este utilizată în cazurile de anorexie mintală cu cachexie. Insuficienţa hipofizară monotropă este rar întîlnită; de regulă, ea interesează întreaga adenohipofiză, realizînd panhipopituitarismul. Boala este mai frecventă în decada 30-40 ani şi afectează în deosebi sexul feminin (4/1).

Simptomatologie. Debutul bolii este insidios în caz de tumori hipofizare şi brusc în caz de necroze. In primele zile după o hemoragie uterină urmată de colaps, starea alterată poate masca primele semne de insuficienţă hipofizară. Oricare ar fi cauza în timp, se instalează semnele de deficit de regulă, pluritrop.

Semne, ca scăderea în greutate, apatia, vorbirea lentă, anemia, achilia gastrică, cefaleea sînt atribuite deficitului în STH. Tot de insuficienţa acestui hormon sînt legate manifestările caracteristice sindromului hipoglicemic (sudori reci, lipotimii, senzaţie de gol epigastric etc.).

Involuţia uterină, atrofia vaginului, amenoreea sau hipomenoreea (cu lipsa bufeelor de căldură şi a transpiraţiei) şi sterilitatea la femei, sau pierderea libidoului, atrofia testiculară, impotenţa sexuală şi azoospermia la bărbaţi, cît şi regresia caracterelor sexuale, sînt semne legate de deficitul hormonilor gonadotropi. In necroza hipofizară postpartum, primele semne de insuficienţă hipofizară sînt lipsa de mărire şi întărire a sînilor şi scăderea secreţiei lactate sau agalactie, prin insuficienţa de PRL.

In timp, bolnavii prezintă depigmentarea tegumentelor şi a zonelor normal pigmentate asociată unor semne de insuficienţă corticosuprarenală ca astenie, hipotensiune arterială, bradicardie, vărsături, constipaţie etc. Deficitul în TSH determină : piele uscată, cu tentă cireasă, brăzdată de pliuri, păr rar şi aspru, gingii atrofiate, facies inexpresiv senilizat.

Temperatura corpului poate fi subnormală. Bolnavii sînt somnolenţi şi au memoria, atenţia şi puterea de concentraţie scăzută. La unii bolnavi apar şi tulburări psihice cu elemente anxios depresive, tendinţă la melancolie, negativism, confuzie mintală şi chiar

delir.

In boala Simmonds slăbirea este accentuată, bolnavul prezentînd aspectul "de mumie". Organele interne scad în greutate. Bolnavii au dureri abdominale, repulsie faţă de alimente, apatie psihică, amenoree fără bufee de căldură şi tendinţă spre lipotimii. Trebuie să menţionăm că în sindromul Sheehan scăderea în greutate nu este obligatorie.

Cînd cauza bolii este tumorală, se adaugă semnele caracteristice tumorii hipofizare. In sindromul Sheehan şaua turcească este de regulă mică, hipofiza fiind susceptibilă de necroză. Simptomatologia clinică este parţială şi mai atenuată în formele tumorale faţă de necroza postpartum. In perioada terminală, fenomenele se accentuează şi bolnavii pot muri prin comă hipopituitară (hipotermică, hipoglicemică sau prin insuficienţă corticosuprarenală acută), prin boli intercurente, sau în cursul unei anestezii, după traumatisme minime, după insulineterapie, administrare de morfină sau după întreruperea bruscă a tratamentului cu cortizol sau ACTH.

Examene paraclinice. Glicemia "à jeune" este scăzută, iar HGPO indică o curbă turtită. Bolnavii au o sensibilitate crescută la insulină, prin deficitul sistemului hiperglicemiant de contrareglare. Frecvent se notează hipoproteinemie, hiponatremie, retenţie de apă, anemie, de regulă normocromă, rar hipocromă, limfeciteză şi eozinofilie. Insuficienţa tiroidiană este obiectivată de scăderea T_4, T_3, PBI, BEI şi a iodocaptării tiroidiene. Reflexograma este peste 380 ms. TSH-ul este scăzut, iar administrarea sa creşte iodocaptarea tiroidiană pînă la 40% faţă de valorile iniţiale, situate sub 10%. Testul la TRH este negativ, datorită deficitului hipofizar în TSH. Insuficienţa corticotropă este evidenţiată prin scăderea (la ora 8 dimineaţa) a cortizolemiei sub 10 µg% ml, a 17-OHCS şi 17-CS. Proba la ACTH sintetic este pozitivă, iar la metopiron negativă, datorită rezervei scăzute sau nule a hipofizei în ACTH. Dozarea radioimunologică a FSH şi LH arată valori subnormale. Testosteronul, estrogenii plasmatici şi urinari sînt diminuaţi, iar stimularea prin hormoni gonadotropi corionici (HCG) determină o creştere a acestor steroizi. Spermograma şi biopsia testiculară, examenul citovaginal şi biopsia endometrială arată aceeaşi deficienţă gonadotropă. Testul la LH-RH nu modifică valoarea plasmatică a FSH şi LH. PRL este scăzută. Dacă leziunea se găseşte la nivelul

hipotalamusului, administrarea de TRH, LH-RH şi de lizin-vasopresină determină creşterea concentraţiei plasmatice a tropilor hipofizari.

Forme clinice. In funcţie de intensitatea leziunilor hipofizare, se descriu forme fruste şi forme grave. In formele fruste, numai investigaţiile paraclinice pot preciza diagnosticul. In funcţie de vîrstă, distingem o formă la copil, rar întîlnită, cu unele caractere particulare, tulburări de creştere, neuropsihice etc. şi o formă la adult. In funcţie de predominenţa simptomelor, insuficienţa hipofizară se poate prezenta clinic sub forma unui mixedem prin deficit de TSH (Means), sau a unei insuficienţe corticosuprarenale fără melanodermie (Addisonul alb), sau a unui hipogonadism prin insuficienţă gonadotropă. Au fost descrise cazuri de adenoame cromofobe cu insuficienţă izolată de STH.

Evoluţia depinde de natura factorului cauzal, de capacitatea de regenerare a ţesutului adenohipofizar şi, mai ales, de gradul atingerii secundare a corticosuprarenalei. Durata bolii este variabilă, de la cîteva săptămîni la cîţiva ani. S-au descris şi cazuri cu evoluţie îndelungată. Prognosticul depinde în mare măsură de complicaţiile secundare.

Diagnostic. Anamneza poate scoate în evidenţă apariţia bolii după o naştere laborioasă, după boli cronice prelungite, după intoxicaţii, carenţe alimentare. O depigmentare cutanată asociată unei regresii a caracterelor sexuale secundare şi a unei tendinţe spre lipotimii pot orienta diagnosticul. De asemenea, prezintă o semnificaţie diagnostică sumarea simptomelor ce amintesc posibilitatea unei tumori hipofizare. Constatarea unei insuficienţe pluriglandulare la un bolnav trebuie să ne orienteze către investigarea hipofizei. In aceste cazuri efectuarea unei radiografii a şeii turcesti, a unui examen amănunţit oftalmologic şi, la nevoie a unei encefalografii gazoase, sau a unei arteriografii carotidiene, sînt obligatorii. Diagnostivul de certitudine se bazează pe răspunsul pozitiv al glandelor periferice la stimularea prin tropi hipofizari, timp de 2-3 zile, ceea ce indică atingerea primară a hipofizei.

Etiopatogenie. Cauza insuficienţei hipofizare totale poate fi diferită : tumorală (craniofaringiom, adenom cromofob sau prolactinic), infecţioasă (hipofizite, meningoencefalite, virale, bacteriene sau bacilare), toxică, autoimună sau traumatică (hematoame

sau necroze posthemoragice). De menţionat că hipofizectomia chirurgicală sau radioizotopică realizează de asemenea, insuficienţe hipofizare totale. Dar, cea mai frecventă cauză o constituie necroza hipofizară postpartum (Sindrom Sheehan). In cazuri grave necroza atinge 90-95% din glandă; în cazuri mai uşoare rămîn zone indemne mai întinse. Frecvenţa bolii este estimată la 80% dintre femeile care au colaps vascular după pierderi mari de sînge în timpul parturiţiei.

In panhipopituitarism, dereglarea hormonală este reprezentată printr-o insuficienţă progresivă a tropilor hipofizari, care afectează troficitatea şi funcţionalitatea glandelor periferice. Iniţial, insuficienţa hipofizară se manifestă prin semne de deficit al STH şi PRL şi al gonadotropilor, la care, treptat, se adaugă semnele de insuficienţă tireotropă şi, final, corticotropă. In unele cazuri, leziunile debutează la nivelul hipotalamusului (histiocitoză, sarcoidoză). In boala Simmonds "sub influenţa unor reprezentări mintale" se instalează o anorexie rebelă, secundară inhibiţiei centrului foamei, care evoluează către o hipohipofizie carenţială secundară. In sindromul Sheehan, colapsul şi spasmul vascular după o hemoragie abundentă, alături de involuţia hipofizară din momentul delivrării, determină o ischemie, cu necroză anoxică a glandei. Trombii vasculari constataţi la necropsie ar fi mai mult un epifenomen al spasmului vascular.

<u>Tratament</u>. In scop profilactic, se vor trata corect insuficienţele endocrine periferice, care pot determina secundar formarea de adenoame hipofizare. Un loc deosebit în profilaxie îl ocupă asistenţa medicală la naştere şi tratamentul adecvat al infecţiilor puerperale. In forma tumorală, tratamentul va fi radioterapic sau chirurgical. Tratamentul hormonal urmăreşte înlăturarea deficitului corticosuprarenal, gonadic şi tiroidian. In prima etapă, se efectuează un tratament de substituţie a insuficienţelor multiple periferice, iar în cea de a doua etapă se poate utiliza un tratament de scurtă durată, de stimulare a glandelor endocrine periferice cu ajutorul tropilor hipofizari. Acest tratament se va aplica după ce s-a obţinut o reechilibrare metabolică prin hormoni periferici. Tratamentul de substituţie se începe cu hidrocortizon sau cortizon şi se adaugă, ulterior, testosteron sau estrogeni în funcţie de sex. Cortizolul se va da în doze mici de 12,5 - 25 mg/zi. Nu este necesară adăugarea

unui mineralocorticoid (aldosteron sau DOCA). Testosteronul se administrează în doze de 25 mg, de 2-3 ori săptămînal; se poate administra testolent (o fiolă lunar), iar estrogenii în doze de 1 mg/zi (stilbestrol), 20 zile lunar. Pentru menţinerea libidoului se poate indica Halotestin (fluoximesteron) 5 mg/zi, per os. Se va avea în vedere faptul că administrarea hormonilor tiroidieni agravează insuficienţa corticosuprarenală. Din această cauză, tratamentul se începe în mod obligatoriu cu corticosteroizi, asociind după cîteva zile hormoni tiroidieni (tiroximă în doze de 25-50 ug/zi sau tiroidă 2-3 cg/zi). Tratamentul de stimulare a glandelor periferice cu tropi hipofizari se face discontinuu, cu pauze mari între serii. In anorexia mintală se va izola bolnavul de mediul familial şi se va efectua psihoterapie. Ca medicaţie adjuvantă se poate adăuga Dogmatilul (sulpiridul) 5-10 mg/kg corp, care are însă inconvenientul că determină galactoree.

Coma hipofizară va fi tratată cu perfuzie de ser glucozat hipertonic, de ser clorurat, la care se adaugă hemisuccinat de hidrocortizon 200-300 mg/zi.

NANISMUL HIPOFIZAR

Nanismul poate fi determinat de cauze multiple, printre care şi de insuficienţa hipofizară a copilului.

Nanismul hipofizar este o afecţiune destul de rară, cu o incidenţă mai crescută la băieţi (2/1). După Martin şi Wilkins, reprezintă numai 7% dintre indivizii cu microsomie.

Simptomatologie. La naştere copilul prezintă talia şi greutatea normale. Ulterior, ritmul de creştere încetineşte şi microsomia devine evidentă după vîrsta de 2 - 3 ani. In forma organică, tulburarea de creştere apare în raport cu vîrsta la care se instalează leziunea hipofizară. In cazurile netratate, talia este cuprinsă între 100 şi 140 cm. Deşi diametrele transversale sînt mai reduse în raport cu înălţimea, proporţiile corpului nu sînt, de regulă, prea mult afectate, nanismul fiind de tip armonios. Se semnalează, uneori, o uşoară macroschelie sau extremităţi mici, acrimicrice. Capul este mic, bărbia şi nasul sînt puţin dezvoltate, pielea este fină, subţire, uscată, palidă cu zbîrcituri şi cu pete pigmentare, ce dau o notă de îmbătrînire precoce, realizînd "faciesul infantosenescent" descris de Pende. Microsomia se însoţeşte de o microsplahnie cresţînzătoare, proporţionată.

In unele cazuri, ţesutul adipos este redus iar în altele se întîlneşte o adipozitate tronculară mai accentuată în regiunea facială, mamară şi pelvină. Destul de frecvent se constată o uşoară infiltraţie a feţei şi o coloraţie gălbuie a tegumentelor, ca rezultat al unui deficit în secreţia de TSH. Insuficienţa corticotropă se exprimă prin astenie la efort şi semne ce aminteso sindromul hipoglicemic. De regulă, nanismul hipofizar se asociază cu semne de impuberism. La fete, glandele mamare, vulva şi uterul nu se dezvoltă, menstrele nu apar. La băieţi, testiculii sînt hipotrofici, uneori ectopici, iar penisul de dimensiuni subnormale.

Bolnavii la care nanismul este detreminat de o tumoră hipofizară, prezintă semnele oculare caracteristice, iar examenul radiologic pune în evidenţă tumora hipofizară. Uneori şaua este mică, şi, din cauza adîncirii şanţului chiazmatic, prezintă o formă "în omega", alteori se constată punte interclinoidiană, osteofite sau calcificări intraselare (craniofaringiom, tuberculoză). Se notează o dezvoltare insuficientă a sinusului sfenoidal şi persistenţa sincondrozei sfenooccipitale. Vîrsta osoasă este întîrziată, fiind cuprinsă între cea staturală şi cea cronologică. Prima dentiţie este normală, iar cea de a doua întîrziată.

Tulburările în activitatea nervoasă superioară sînt legate de caracterul leziunii hipofizare. Intelectual, bolnavii sînt dezvoltaţi normal. Se constată totuşi predominenţa proceselor de inhibiţie, o timiditate extremă şi, frecvent, complexe de inferioritate. La cei cu deficit genadic, comportamentul este puteril.

Examene paraclinice. Dozarea radioimunologică a STH arată, de regulă, valori scăzute şi un răspuns nul sau slab la probele de stimulare (arginină, insulină). In nanismul hipofizar idiopatic somatomedina (SM) dozată biologic este net scăzută (sub 0,60 U/ml), iar dozată radioimunologic sub 0,2 U/ml. Administrarea STH creşte SM în nanismul hipofizar prin deficit de STH. De regulă, glicemia este scăzută, iar sensibilitatea la insulină este crescută (pericol de şoc hipoglicemic). Se constată frecvent o hipercolesterolemie şi o anemie hipocromă. La unii bolnavi, apare scăderea plasmatică a sodiului, fosforului, fosfatazei alcaline şi urinară a hidroxiprolinei şi întîrziere în eliminarea apei ingerate.

La 50% dintre bolnavi se notează semnele unui deficit de TSH, cu iodocaptarea, PBI şi BEI, T_4, T_3 scăzute.

Testul de stimulare la TSH nu dă totdeauna rezultate concludente, deoarece, în timp, apare o atrofie tiroidiană cu răspuns slab sau tardiv la administrarea acestui hormon. Testul la TRH este negativ. Insuficiența corticotropă se traduce prin scăderea cortizolemiei, eliminarea redusă a 17-OHCS și răspuns pozitiv la administrarea de ACTH sintetic. Testul de stimulare hipofizară prin metyrapon este negativ, întrucît rezerva în ACTH este redusă sau nulă. Insuficiența gonadică poate fi pusă în evidență la pubertate prin scăderea hormonilor genadotropi (FSH și LH) și a hormonilor sexuali și printr-un răspuns slab la administrarea LH-RH. Cînd leziunea interesează regiunea hipotalamică, nanismul se poate asocia cu un diabet insipid, uneori ocult, evidențiat clinic prin administrarea de cortizol. In aceste cazuri, testele la lizin-vasopresină, la TRH și la LH-RH sînt pozitive.

Forme clinice. Nanismul hipofizar poate apare secundar unui deficit hipotalamic în STH-RH (Abrams) sau primar, prin deficit hipofizar în STH. In acest ultim caz se diferențiază un nanism izolat, monotrop și unul pluritrop (funcțional sau lezional).

Formele clinice mai frecvent întîlnite sînt :

- deficit izolat de STH (cîștigat, idiopatic, ereditar) cu STH scăzut și rezervă hipofizară diminuată sau inexistentă;
- nanism tip Laron (1971), cu STH normal sau crescut cu răspuns pozitiv la testele de stimulare somatotropă, dar cu scăderea biosintezei SM, prin deficit genetic;
- nanism tip Mérimée, cu STH modificat calitativ, asociat unui diabet zaharat insulinopriv.

Etiopatogenie. Glandele cu secreție internă intervin în dezvoltarea unui individ prin 2 procese esențiale : unul de creștere "în masă" în raport cu secreția de STH și altul de "diferențiere" legat de prezența hormonilor tiroidieni și gonadici, care realizează transformarea somatică, psihică și sexuală a individului. Un nanism poate apare fie ca rezultat al unei viteze de creștere redusă, fie, din contra, ca rezultat al unui ritm de creștere accentuat întrerupt de osificare precoce.

In nanismul hipofizar congenital se constată, de regulă, o hipoplazie a adenohipofizei sau diminuarea numerică a celulelor eozinofile. De asemenea, au fost incriminați factorii traumatici din cursul travaliului sau hipoxia intranatală. In nanismul care apare

după naştere, este vorba de cele mai multe ori de un proces inflamator (meningite, encefalite, arahnoidite optochiazmatice), sau de un proces tumoral craniofaringiom, gliom, meningiom, adenom cromofob sau chişti dezvoltaţi din punga lui Rathke. Un rol important îi revine secreţiei unui STH anormal calitativ sau rezistenţei cartilajului de creştere la acţiunea hormonului. In forma ereditară, cu transmitere recesivă, mutaţia genică ar determina fie o blocare a sintezei de STH, fie formarea unui STH incapabil să induca sinteza SM. Interesarea hipofizară poate fi secundară unor boli viscerale sau metabolice, unei malnutriţii marcate (Sobel), sau unor condiţii psihosociale nefavorabile prin carenţă afectivă, cu perturbarea relaţiilor părinţi - copii (Talbot).

Tratament. In cazurile determinate prin leziuni organice, tratamentul nanismului hipofizar este etiologic. Hormonoterapia este utilizată în vederea stimulării creşterii şi substituirii deficienţei hormonale. STH extras din hipofize umane, administrat în perioada creşterii prepuberale, în doze de 5 mg/m^2 suprafaţă corporală de 2 ori pe săptămînă, determină o accelerare a creşterii, cu 8-12 cm în primul an de tratament. Ulterior, ritmul de creştere diminuă prin apariţia, în unele cazuri a anticorpilor anti-STH.

Din cauza dificultăţilor de recoltare şi preparare a STH uman se recurge, în mod obişnuit, la tratamentul cu hormoni periferici:

- insulina, în doze de 3-5 unităţi pe zi, în serii de 20 de injecţii;
- extractul de tiroidă, în doze de 2-5 cg/zi, sau L-T_4, 50 µg/zi, în mod discontinuu, 5 zile pe săptămînă;
- hormoni sexoizi şi anabolizante de sinteză în doze mici şi timp îndelungat au acţiune stimulatoare asupra creşterii.

In caz de deficit corticotrop se va administra cortizol, 20 mg/zi.

In nanismul hipofizar cu impuberism, nu se va începe tratamentul corector al deficitului sexual decît după ce se va obţine o creştere staturală satisfăcătoare. Tratamentul insuficienţei gonadice se va face după 14 ani. La băieţi se va administra enantat de testosteron (cu efect retard) 100-200 mg lunar sau proprionat de testosteron 25 mg/zi de 2-3 ori pe săptămînă. La fete se va începe tratamentul cu estrogeni (1 mg/zi dietilstilbestrol sau 0,5 mg/zi etinilestradiol, timp de 6 luni), ulterior după dezvoltarea caractere-

relor sexuale se va trece la tratamentul estrogeno-progesteronic. Estrogenii se administrează în aceleaşi doze, timp de 21 de zile, iar ultimile 7 zile în asociaţie cu progestative de sinteză (acetoxiprogesteron 25 mg pe zi sau medroxiprogesteron 10 mg/zi). După dezvoltarea tractului genital se pot administra şi hormoni gonadotropi corionici (prolan B, pregnyl, gonacor). La băieţi 2000 - 4000 UI de 2 ori pe săptămînă, iar la fete 1000 UI pe zi odată la 2 zile. După o pauză de 30-45 zile se poate reîncepe o nouă serie.

A C R O M E G A L I A

Acromegalia a fost individualizată clinic de Pierre Marie, în 1886. In anul următor, Minkowschi raportează un caz de acromegalie cu tumoră hipofizară. Cîţiva ani mai tîrziu, Benda descrie trei cazuri de adenoame hipofizare în care predominau celulele acidofile, iar Brissaud şi Meige, în anul 1895, au sugerat că acromegalia şi gigantismul sînt determinate de acelaşi proces patologic. La noi în ţară, Gh.Marinescu şi C.I. Parhon au adus contribuţii importante în descrierea acromegaliei.

Acromegalia este determinată de un adenom hipofizar hipersecretant de hormon somatotrop, care provoacă o creştere somatică neproporţională şi exagerată în special la nivelul capului şi extremităţilor membrelor.

Simptomatologie. Debutul bolii este insidios şi se manifestă prin simptome necaracteristice : dureri difuze, modificări ale extremităţilor, somnolenţă, tulburări genadice şi, uneori, psihice.

In acromegalia confirmată se pot evidenţia mai multe categorii de semne ce alcătuiesc un tablou clinic caracteristic ce poate fi grupat în trei sindroame : a) somato-visceral; b) tumoral şi c) endocrino-metabolic.

a) Scheletul prezintă o hipertrofie inegală a oaselor, fiind afectate mai ales oasele scurte de la degete şi oasele plate. Datorită sporirii procesului de osificare periostală, compacta oaselor se îngroaşă, iar la locul de inserţie a muşchilor apar exostoze.

La oasele feţei apar modificări care schimbă fizionomia bolnavului, faţa se alungeşte, pomeţii obrajilor şi arcadele zigomatice devin proeminente, bosele frontale şi arcadele sprîncenare sînt dezvoltate exagerat, iar maxilarele, mai ales cel inferior, se hipertrofiază (prognatism). Dinţii nu cresc proporţional cu maxilarul şi apar diasteme (spaţii între dinţi). Calota craniană se îngroaşă,

Scanned with OKEN Scanner

protubeninţa occipitală şi mastoidele se hipertrofiază, nasul se îngroaşă şi se măreşte, buzele se răsfrîng, iar pleoapele, urechile şi limba se hipertrofiază. De asemenea, părţile moi ale capului sînt îngroşate. Uneori se observă o cutare a pielii în regiunea cervico-occipitală, descrisă sub termenul de "cutis girata". La nivelul trunchiului se constată o creştere exagerată a vertebrelor, mai ales a ultimelor dorsale. Din cauza dezvoltării mai rapide a vertebrelor decît a ligamentelor apare cifoza, prezentă la aproximativ 80% din cazuri; curburile costale tind să se exagereze, iar clavicula, omoplaţii, sternul şi coastele se hipertrofiază. Uneori, apare carenarea sternală.

Oasele membrelor devin groase, cu tuberezităţi. Extremităţile distale ale membrelor superioare şi inferioare se îngroaşă în mod caracteristic : palmele se lăţesc, degetele devin cilindrice, iar policele devine enorm. Pliurile palmare sînt adînci şi din cauza hipertrofiei părţilor moi, dau mîinii un aspect capitonat. La picior hipertrofia este accentuată îndeosebi la degetul mare şi la călcîie.

Pielea bolnavilor cu acromegalie este în general îngroşată şi umedă, realizînd un aspect de "pahidermie". Se constată uneori pete brune sau vitiligo, nevi, xantoame şi mici tumorete de tipul molluscumpendulum. Hipertrichoza este destul de frecvent întîlnită la femei. Părul capului devine gros şi aspru, glandele sebacee şi sudoripare se hipertrofiază, secreţia lor fiind exagerată.

La nivelul articulaţiilor apare o artrită caracterizată prin îngroşarea cartilajului articular şi prin hipertrofia ligamentelor interarticulare, capsulare şi sinoviale. Hipertrofia larinxului determină modificări ale timbrului vocii, care devine mai grav.

In perioada de debut al bolii muşchii se hipertrofiază, în timp ce forţa musculară diminuă; în fazele mai avansate ale bolii survine atrofia musculară.

Viscerele sînt şi ele mărite de volum. Splahnomegalia este mai accentuată la sexul masculin. In unele cazuri hipertrofia cardiacă este impresionantă; adesecori bolnavii prezintă bradicardie şi hipertensiune arterială. Procesul de visceromegalie interesează şi intestinele, determinînd mega- şi dolicocolon. Bolnavii au apetitul crescut, senzaţie de greutate abdominală şi constipaţie.

b) Dintre simptomele care alcătuiesc sindromul hipofizar tumoral cel mai precoce este cefaleea, care apare în crize cu locali-

zare frontală retrooculară sau bitemporală. In stadiul incipient durerea de cap se produce prin compresiunea cortului hipofizar, care are o inervaţie bogată. Cefaleea scade în intensitate odată cu instalarea tulburărilor vizuale, dar devine din nou intensă în ultima etapă a bolii, fiind însoţită de semne de hipertensiune intracraniană, somnolenţă, bradicardie şi, mai rar, greţuri şi vărsături. Cînd tumora comprimă regiunea hipotalamică, se constată polifagie, tulburări de somn, transpiraţii excesive etc.

Tulburările de vedere constituie alt grup de semne ale sindromului tumoral, care apar ca rezultat al compresiunii exercitate de tumora hipofizară asupra chiazmei optice. Hemidiscromatopsia bitemporală (bolnavul nu vede verdele şi roşul în părţile laterale externe ale cîmpului vizual) este urmată de hemianopsie bitemporală (pierderea vederii în jumătatea externă a cîmpului vizual). Tulburările apar mai întîi în cadranul superoextern, apoi în cel inferoextern, direcţia săgeţii fiind de sus în jos şi din afară înăuntru. Modificările cîmpului vizual pot fi unilaterale, iar cînd sînt bilaterale, sînt frecvent inegale.

Ca modificări ale fundului de ochi se notează edemul papilar, urmat de stază şi atrofie. In unele cazuri de acromegalie apare atrofia optică primitivă fără a se trece prin faza de edem papilar.

Diminuarea acuităţii vizuale este proporţională cu intensitatea leziunilor oculare.

Examenul radiologic al şeii turceşti arată modificări importante, datorate prezenţei adenomului hipofizar.

Unii autori diferenţiază patru aspecte radiologice : şa balonizată, în cupă, uzată şi distrusă. In realitate se întîlneşte o varietate mult mai mare de aspecte, în funcţie de modul dezvoltării tumorii. Suprafaţa şeii, determinată pe radiografii standard, arată valori superioare celor normale (la adult, valoarea normală este cuprinsă între 9o-12o mm^2). Determinarea volumului selar se va efectua la bolnavii cu suprafaţa şeii peste limita superioară a normalului. In acromegalie, volumul selar atinge valori peste 16oo mm^3. Prin această metodă se poate stabili un diagnostic precoce şi se poate urmări în timp evoluţia adenomului. Radiografia craniană pune în evidenţă îngroşarea calotei şi pneumatizarea accentuată a sinusurilor. Se semnalează frecvent sinostoza tibioperoneală şi aspectul "de ancoră" al ultimelor falange.

Scanned with OKEN Scanner

c) Sindromul endocrinometabolic

In sfera endocrină, cea mai des perturbată este funcţia genitală. La femei, apare frecvent amenoreea (35% din cazuri), oligomenoreea şi galactoreea, iar la bărbaţi impotenţa, după o exagerare temporară a funcţiei sexuale. Se poate constata hiperplazia difuză a glandei tiroide, asociată cu exoftalmie sau chiar cu hipertiroidie. Modificările funcţiei corticosuprarenalei se exprimă fie prin exces hormonal, fie prin deficit hormonal.

Diabetul acromegalic se întîlneşte în 25%, iar glicozuria în 40% din cazuri. Scăderea toleranţei la glucoză este apreciată prin curba hiperglicemiei provocate. Diabetul acromegalic prezintă o serie de particularităţi : sensibilitate redusă la insulină, raritatea comei acidocetozice, posibilitatea vindecării spontane şi variabilitatea mare a glicemiei. In faza incipientă a diabetului insulinemia este crescută, ca rezultat al unei hiperplazii beta insulare, ulterior se produce o epuizare a secreţiei acestor celule. Fosforemia creşte peste 45 mg/l, hidroxiprolinuria peste 25 mg/24 h şi calciuria peste 200 mg/24 h.

Dozarea radioimunologică a STH arată valori bazale cuprinse între 10-300 ng/ml. Hipoglicemia insulinică provocată prin injectarea a 0,1 UI/kg corp i.v. şi perfuzia de arginină (30 g în 500 ml soluţie fiziologică) cresc valoarea plasmatică a STH pînă la 40 ng/ml (la indivizii normali această creştere este de numai 5 ng/ml). La acromegali administrarea orală de glucoză (1 g/kg corp) nu reduce nivelul plasmatic al STH. Administrarea de TRH (0,2 mg i.v.) sau de LH-RH (0,1 mg i.v.) creşte considerabil valoarea plasmatică a STH la acromegali. Prolactinemia este crescută peste 25 ng/ml. Somatomedina C a fost găsită crescută, de 4 U/ml în perioada evolutivă a acromegaliei.

Etiopatogenie. Boala afectează în mod egal ambele sexe şi apare mai frecvent între 20 şi 50 de ani. Factorii etiologici care provoacă apariţia adenomului sînt insuficient cunoscuţi.

Pe baza datelor experimentale şi clinice s-a demonstrat că acromegalia este determinată de hipersecreţia de STH. Aproape toate cazurile de acromegalie au la bază un adenom hipofizar eozinofil; mult mai rar se găsesc adenoame cromofobe sau mixte.

Intervenţia hipotalamusului în reglarea secreţiei glandulotropilor hipofizari arată că patogenia acromegaliei nu poate fi privită prin prisma unică hipofizară, că prin aceea neurohipofizară,

în care rolul determinant rezidă în perturbarea mecanismelor reglatoare hipotalamo-hipofizare.

Dacă modificările morfologice dismorfice sînt puse în legătură cu excesul hormonului somatotrop, tulburările endocrinometabolice trebuie interpretate în legătură cu perturbări în secreţia celorlalţi hormoni glandulotropi. Astfel :

- hipertiroidie, guşa şi exoftalmia se datoresc excesului de hormon tireotrop;
- tulburările gonadice apar prin deficitul hormonilor gonadotropi, secretaţi de celulele bazofile;
- galactoreea se explică prin excesul de prolactină;
- diabetul zaharat este legat de hipersecreţia de STH.

Evoluţia. De regulă, boala evoluează lent, aproximativ 2o de ani, după care se instalează insuficienţa hipofizară.

Se disting patru stadii evolutive : preacromegalic, hipertrofic, tumoral şi cşectic, sau stadiul final.

Evoluţia bolii este complicată de instalarea diabetului zaharat, a reumatismului acromegalic şi a osteoporozei, ca şi de complicaţiile cardio-vasculare (hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă).

Tratament. Tratamentul acromegaliei se bazează pe înlăturarea excesului de somatotropi, care poate fi realizat prin distrugerea sau extirparea tumorii; la acesta se adaugă un tratament adjuvant, de reechilibrare endocrinometabolică şi neuropsihică. Conduita terapeutică este dictată de evolutivitatea adenomului hipofizar. Radioterapia externă ocupă primul loc în terapia tumorilor intrahipofizare. In aplicarea acestui tratament vom ţine seamă de evoluţia şi gradul de activitate al adenomului,ştiut fiind că adenoamele mari şi în plină activitate sînt mai sensibile la iradiere. De radiosensibilitate este legată şi posibilitatea apariţiei unor accidente de hipertensiune intracraniană în cursul primelor iradieri, întrucît în această perioadă tratamentul are un efect stimulant asupra hipofizei. In 65-85% din cazuri radioterapia opreşte evoluţia acromegaliei. Dispariţia cefaleei este un semn clinic deosebit de preţios; infiltraţia părţilor moi diminuă , dar modificările osoase rămîn ireversibile.

O metodă superioară o constituie iradierea internă cu substanţe radioactive, folosindu.se mai ales ytrium radioactiv. Se fo-

Scanned with OKEN Scanner

losesc implante de 4o-6o milicurie, introduse în hipofiză prin stereotaxie. Rezultatele clinice sînt excelente şi se produc după cîteva luni de la implantare. Recent a fost realizat un procedeu de radioterapie cinetică prin bombardarea hipofizei cu protoni grei accelerați de un ciclotron. Metoda este legată de existența unui aparataj complex întrucît cere o dosimetrie foarte precisă şi o focalizare cu multă precizie a fasciculului de particule grele.

In adenoamele mici se poate folosi crioterapia stereotactică.

Indepărtarea chirurgicală a tumorilor hipofizare poate fi realizată pe cale endonasală sau transfenoidală. Adenectomia este indicată în caz de ineficacitatea tratamentului radioterapic sau în caz de adenom evolutiv, cu progresarea rapidă a tulburărilor oculare. Mortalitatea intra- şi postoperatorie este aproximată la 10%. Extirparea incompletă a tumorii este urmată de recidive în 30% din cazuri. Din acest motiv, unii autori au recomandat hipofizectomia totală. Dezavantajul acestei intervenții radicale constă în apariția unui panhipopituitarism postoperator, care necesită un tratament cu corticosteroizi, hormoni tiroidieni şi sexuali, continuat tot timpul vieții. Combinarea a două metode majore de tratament, reprezentată de aplicarea radioterapiei externe la 4-8 săptămîni după intervenția chirurgicală constituie un excelent mijloc de prevenire a recidivelor.

Terapia inhibitorie hipofizară este realizată prin estrogeni în cantități crescute. Administrarea de bromergocriptină (Parlodel) o substanță dopaminergică, în doză de 20 mg pe zi, produce la 80% dintre acromegali o diminuare a secreției de STH. Acest tratament este folosit în formele de acromegalie cu evoluție latentă. Ciproheptadina (Periactine) are acelaşi efect. Somatostatina va fi în viitor un tratament excelent al acromegaliei.

In tratamentul acromegaliei un loc deosebit îl ocupă corectarea endocrinopatiilor asociate.

GIGANTISMUL

Gigantismul este un sindrom de hiperfuncție hipofizară somatotropă caracterizat printr-o dezvoltare excesivă a taliei, care depăşeşte cu cel puțin 20% înălțimea medie corespunzătoare sexului şi vîrstei. In gigantism ritmul de creştere este mai accentuat în pe-

rioada pubertăţii, dar creşterea continuă şi după 2o de ani. După Bollinger, sînt consideraţi giganţi numai indivizii care depăşesc înălţimea de 2o5 cm, dar Soffer consideră că această limitare nu are nici un fundament ştiinţific. Trebuie subliniat încă de la început faptul că gigantismul nu este o simplă hipertrofie staturată. Astfel, se pot întîlni indivizi normali cu talie exagerată dar fără modificări patologice somatice, viscerale, neurologice şi psihice întîlnite la giganţi.

Simptomatologie. Modificarea somatică cea mai evidentă o constituie dezvoltarea exagerată a taliei. Există giganţi proporţionaţi, la care raporturile dintre diferitele părţi ale corpului nu diferă de cele întîlnite la subiecţii normali şi giganţi disproporţionaţi, la care membrele inferioare participă mai intens la această creştere. La giganţi, raportul de creştere în lungime şi creşterea în grosime este modificat. Capul pare mai mic în raport cu talia, diametrele verticale ale feţei sînt alungite, în special cel al maxilarului superior, bărbia proiemină, iar nasul se măreşte.

Funcţiile organelor interne sînt perturbate în grade diferite. Cardiomegalia, bradicardia, hipotensiunea arterială şi tulburările vasculare periferice sînt frecvent întîlnite. Există un dezacord evident între macrosomie şi capacitatea funcţională cardiovasculară. Activitatea nervoasă superioară este de regulă afectată. Giganţii prezintă frecvent caractere de imaturitate neuropsihică, sînt puerili, fricoşi, înclinaţi spre psihoze depresive. Au o inteligenţă mediocră, complexe de inferioritate şi de persecuţie. Aceste tulburări sînt mai accentuate la giganţii cu insuficienţă gonadică.

Aparatul genital poate fi normal, dar de cele mai multe ori este deficitar. Caracterele sexuale sînt slab dezvoltate : la bărbaţi pilozitatea este abia schiţată, pielea este fină şi vocea subţire, iar la femei sînii sînt puţin dezvoltaţi. Penisul şi testiculii sînt mici, uterul este infantil şi ovarele hipoplazice. Sterilitatea este frecventă. La giganţi, cartilajele de creştere se închid incomplet sau cu mare întîrziere. Giganţii cei mai înalţi sînt cei la care cartilajele se închid tardiv. Cazurile de gifantism după închiderea cartilajelor de creştere evoluează spre acromegalizare. Unii bolnavi, pot prezenta gugă cu hipertiroidie. Cînd gigantismul este determinat de un adenom eozinofil, sindromul somatoviscoral este dublat de un sindrom tumoral.

Examenele paraclinice. Aprecierea excesului hormonal somatotrop se efectuează prin aceleaşi teste ca în acromegalie.

Forme clinice Se descriu următoarele forme clinice :

- gigantism pur;
- gigantism acromegalic (40% din giganţi sînt şi acromegali);
- gigantism cu infantilism (membre inferioare lungi, scăderea secreţiei gonadotropilor hipofizari);
- gigantism cu sindrom adipozogenital (forma lipodistrofică a lui Neurath-Cushing).

Evoluţia. Media de viaţă este redusă şi, de regulă, aceşti bolnavi nu depăşesc vîrsta de 35-40 ani. Tuberculoza, coma diabetică şi hipertensiunea intracraniană tumorală sînt cauzele cele mai frecvente de deces.

Diagnosticul se bazează pe semnele clinice, pe examenul antropometric şi este confirmat de modificările radiologice ale şeii turceşti şi ale cartilajelor de creştere. La acestea se adaugă explorările paraclinice, care pun în evidenţă excesul hormonului somatotrop.

In copilărie, diagnosticul diferenţial se va face cu gigantoidismele constituţionale şi cu sindromul Marfan caracterizat prin asocierea unor manifestări scheletice (arahnodactilie, cifoscolioză, dolicocefalie, deformaţii toracice, boltă palatină ogivală), oculare (luxaţii bilaterale de cristalin, iridodonesis, miopie), cardiovasculare şi trofice (vergeturi cutanate).

Tratamentul. In forma tumorală, tratamentul este asemănător cu cel din acromegalie, radioterapie sau adenectomie hipofizară. Tratamentul endocrin constă în favorizarea închiderii cartilajelor de creştere prin hormoni sexuali. La fete, se vor indica lunar doze de 5 mg estradiol administrat la intervale de două zile, în doză totală de 3o mg, urmate de 3o mg progesteron (3 fiole de 10 mg). La băieţi, se va administra testosteronul cu rezorbţia lentă, 1oo-2oo mg la 3o de zile. Tratamentul hormonal se efectuează timp de minimum 12 luni, pînă la începutul închiderii cartilajelor de creştere şi la realizarea sexualizării.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III

T I R O I D A

Glanda tiroidă sintetizează, înmagazinează şi eliberează în sînge, în funcţie de necesităţile organismului, hormoni cu rol important în procesele de oxidoreducere, morfogeneză şi diferenţierea organismului. Recent i s-a dovedit şi un rol în menţinerea homeostaziei calcice.

Anatomie. Tiroida este un organ nepereche median, constituit din doi lobi uniţi printr-un istm, la unele persoane se găseşte şi un lob accesoriu supraistmic stîng, numit lobul piramidal. Greutatea medie a glandei este de 25 g., lobul drept fiind de regulă mai mare. Istmul tiroidian este situat imediat sub cartilajul cricoid în faţa primelor inele traheale, iar lobii tiroidieni se întind de la partea inferioară a aripelor cartilajului tiroid pînă la al cincilea inel traheal.

Tiroida este irigată în cea mai mare parte prin arterele tiroidiene superioare şi inferioare. Primele sînt ramuri ale arterei carotide externe şi se răspîndesc în polul superior al feţei anterioare al lobilor laterali. Arterele tiroidiene inferioare, ramuri ale subclaviculare, pătrund în partea posterioară a lobilor tiroidieni, la unirea trimei inferioare cu două treimi superioare. Artera tiroidiană mediană, ram din trunchiul arterial brahicefalic sau din crosa aortică este inconstantă. O serie de ramuri derivate din arterele laringelui traheei, alimentează partea centrală şi în parte, cea superioară a lobilor tiroidieni. Cantitatea de sînge ce trece prin tiroidă într-un minut este de 5 ml pentru fiecare gram de ţesut glandular, aproximativ 150 ml pentru întreaga tiroidă. Rezultă că circulaţia tiroidei este deosebit de intensă, fiind de 4 ori mai crescută decît cea a rinichiului.

Din tiroidă sîngele se reîntoarce prin venele tiroidiene superioare, mijlocii şi inferioare care se varsă în jugulara internă sau în trunchiul brahiocefalic. Spre deosebire de vena tiroidiană superioară care merge de-a lungul arterei tiroidiene superioare, venele mijlocii şi inferioare tiroidiene au un traiect diferit de acela al arterelor tiroidiene omonime.

La asigurarea circulaţiei glandei tiroide participă şi o reţea bogată de vase limfatice, care se distribuiesc superior în gan-

glionul cricoidian şi în lanţul cervical profund şi inferior în ganglionii pre- şi laterotraheali.

Inervaţia vasomotorie a tiroidei este asigurată de simpaticul cervical, iar cea secretorie provine din parasimpatic. Există o reţea densă din fibre nervoase în interiorul glandei şi în jurul foliculilor.

Embriologie. Corpul tiroid derivă dintr-un mugure al faringelui embrionar care coboară în partea anterioară a gîtului, unde proliferează şi dă naştere glandei tiroide. Legătura dintre faringe şi tiroidă formează canalul tireoglos. Uneori migrarea se face defectuos, dînd naştere la tiroide situate anormal : lingual, suprahioidian, pretraheal, mediastinal etc.

Histologie. Glanda tiroidă este formată din foliculi sau vezicule cu un epiteliu unistratificat, cubic, plat sau cilindric, conţinînd în lumen o substanţă coloidă. Forma foliculilor poate fi rotundă, ovală sau poligonală. Mărimea veziculilor este invers proporţională cu activitatea secretorie, existînd un raport direct între activitatea glandei şi înălţimea tireocitelor.

Modificările structurale care se observă la polul bazal al celulelor foliculare sînt în legătură cu eliberarea hormonilor în circulaţie, în timp ce modificările de la polul apical, situat spre lumen, sînt în legătură cu sinteza şi acumularea hormonilor în foliculi. Fiecare folicul este înconjurat de o reţea de capilare arteriale, venoase, limfatice şi de terminaţii nervoase. Mai mulţi foliculi (2o-4o) formează lobulul tiroidian, a cărui vascularizaţie este asigurată de o arteriolă comună. Lobulul reprezintă unitatea vasculară tiroidiană, pe cînd foliculul unitatea funcţională.

Odată cu răspîndirea tehnicilor de electronomicroscopie s-au obţinut date importante privind structura şi funcţionalitatea celulei tiroidiene. Epiteliul folicular este format din două tipuri de celule, unele clare, cu nucleu rotunjit situat bazal şi cu citoplasma slab colorabilă, denumite celule principale sau cromofobe şi altele întunecate cu nucleu condensat şi citoplasma granulară denumite celule cromofile. Celulele tiroidiene sînt strîns unite între ele printr-o serie de interoflexiuni care le asigură fixitatea. Marginea apicală a celulelor conţine numeroşi microvili (expansiuni digitiforme), acoperiţi de o membrană plasmatică formată din trei straturi. In interiorul celulei se găseşte reticulul endoplasmic conţinînd numeroase granulaţii de ribonucleoproteine. Aparatul Golgi

situat deasupra sau lateral nucleului are formă de ciorchine. Mitocondriile sînt scurte, cilindrice, răspîndite în citoplasmă, în interiorul lor găsindu-se o substanţă granulată. Nucleul este înconjurat de o membrană poroasă formată din două straturi. Coloidul tiroidian se prezintă ca o masă fin granulară, constituind forma de rezervă a hormonilor tiroidieni.

In spaţiul dintre foliculi se află ţesut conjunctiv, mastocite, limfocite şi unele celule izolate sau grupate, denumite celule parafoliculare sau insulele lui Wölfler. Recent Pearse (1966) a arătat existenţa unor celule parafoliculare ce derivă din creasta neurală, care sînt sediul secreţiei de calcitonină, hormon tiroidian cu rol hipocalcemiant.

Hormonii tiroidieni

Din punct de vedere chimic, tiroida secretă aminoacizi iodaţi, iodotironine (amine biciclice iodate) şi un polipeptid, calcitonina.

In 1895,E.Baumann (Freiburg) constată în tiroidă cantităţi importante de iod. In 1901, Ostwald izolează din tiroidă o albumină iodată, tireoglobulina. In 1914, E.C. Kendall identifică în extractele tiroidiene prin hidroliză alcoolică un aminoacid iodat,tiroxina, care conţine 65% iod şi care a fost sintetizat de C.R.Harington şi G.Barger (Edinburgh) în 1927. In 1952, J.Gross şi Rosalind Pitt-Rivers (Londra) evidenţiază în plasmă un nou hormon triiodotironina, pe care J.Roche şi colaboratori o extrag din tiroidă în acelaşi an.

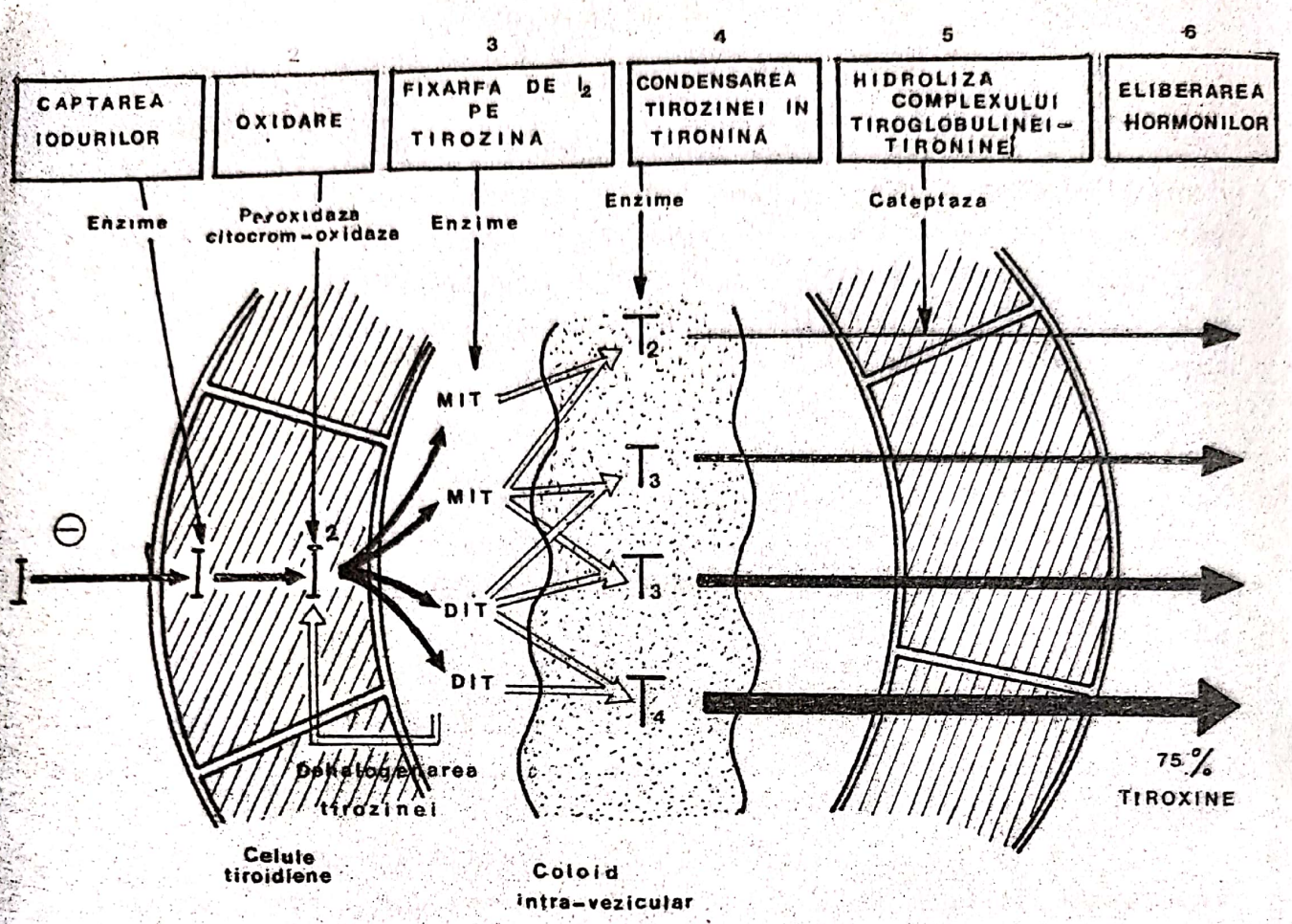
Celulele tiroidiene prezintă o dublă polaritate una de stocaj la nivelul coloidului şi alta de secreţie a hormonilor în capilare.

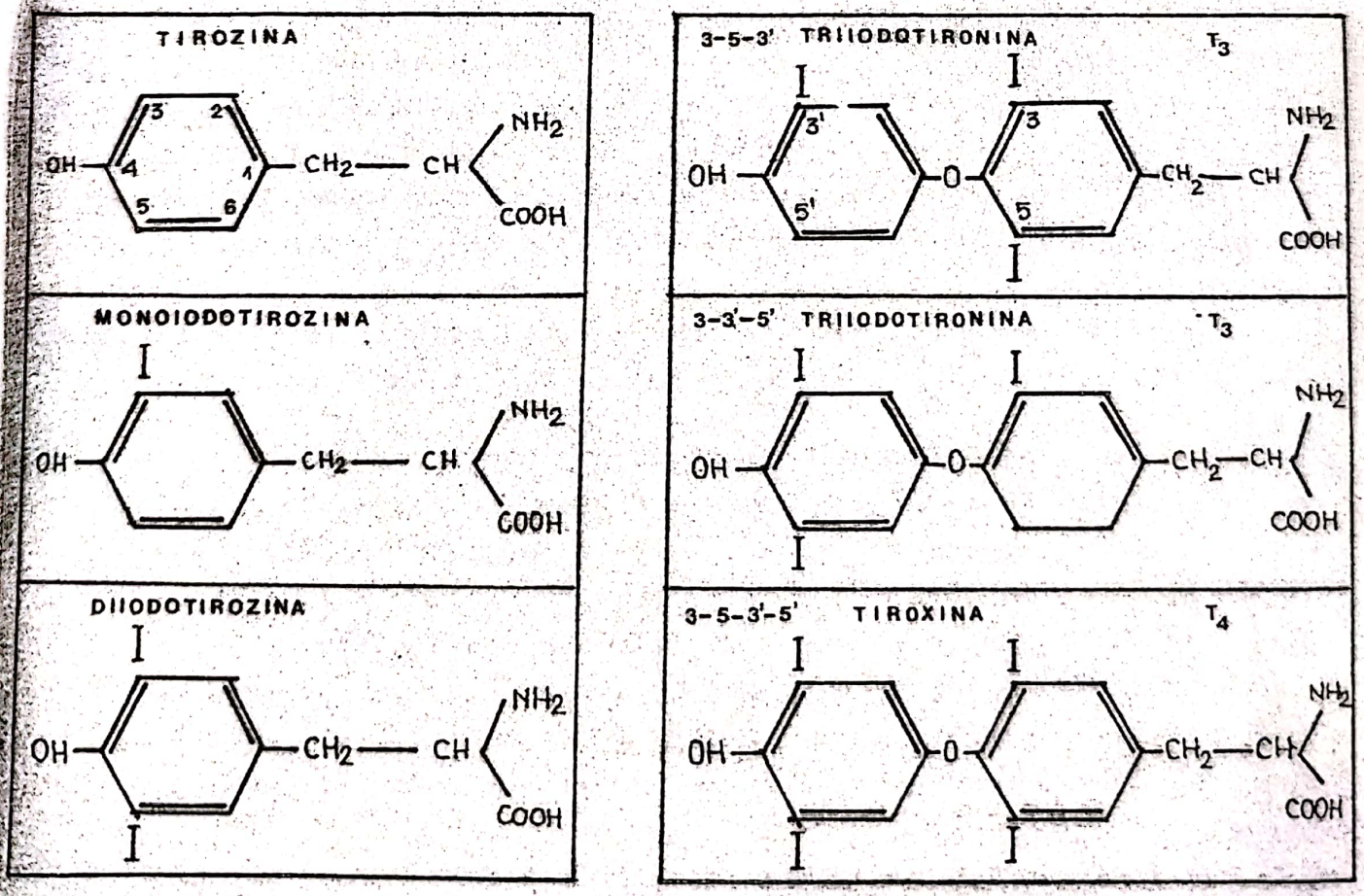
Biosinteza hormonilor tiroidieni iodaţi cuprinde un ansamblu de reacţii chimice, care pot fi grupate în mai multe etape :

1. Protireoglobulinogeneza. Protireoglobulina fabricată de celulele tiroidiene este o glicoproteină de natură globulinică cu greutate moleculară crescută (650.000) care nu conţine iod. Ea este constituită din numeroşi aminoacizi, dintre care cel mai important este tirozina (paraoxifenilalanina). Protireoglobulina reprezintă suportul proteic, care după iodare va alcătui forma de rezervă a hormonilor titoidieni.

2. Tireoglobulinogeneza constă în iodarea oxidativă a protireoglobulinei cu apariţia aminoacizilor de tip iodotironinic :

Scanned with OKEN Scanner





Biosinteza hormonilor tiroidieni

Scanned with OKEN Scanner

- 3, 5, 3' triiodotironina (T_3); (J.Gross şi Pitt Rivers 1952);
- 3, 3', 5' "revers" triiodotironina inversă (rT_3); (J.Roche 1957);
- 3, 5, 3', 5' tetraiodotironina - tiroxina (T_4) şi
- diiodotironine (3, 3' T_2; 3, 5 T_2; 3', 5' T_2).

Tireoglobulina (Tg) este o glicoproteină iodată, hidrosolubilă cu coeficient de sedimentare 19 S, de formă elipsoidă alcătuită din 4 lanţuri glicoproteice, cuprinzînd aproximativ 567 aminoacizi. Ea alcătuieşte substanţa care umple foliculii tiroidieni.

Practic, pentru formarea Tg se trece prin mai multe etape:

a) Captarea şi concentrarea iodului în tiroidă. Tiroida captează şi concentrează selectiv iodul liber nelegat de proteine, combinat cu natriu şi potasiu sub formă anorganică de iodură disociabilă. Captarea iodurii depinde de stimularea tireotropă, de volumul glandei, de nivelul iodemiei şi de concentraţia iodului din glandă. (poolul iodic). Acumularea iodului în tiroidă se face printr-un mecanism denumit "pompă iodică" şi prin difuziune (mecanism neglijabil). In transportul activ la nivelul tireocitului intervin lecitinele, care funcţionează sub influenţa unui sistem ATP-azic în relaţii strînse cu ionii de Na şi K.

b) Oxidarea iodurii, necesară în vederea legării sale cu aminoacizii : anionii de 2 I^- (iod elementar) se oxidează rapid în cîteva secunde pierzînd electronii de pe ultima orbită, transformîndu-se în iod molecular I_2 + 2 e. Acest proces este sub dependenţa peroxidazei foliculare.

c) Iodotirozinogeneza. Iodul oxidat sau activat se poate lega în lo secunde de aminoacizii tirozinici (acizi aminaţi cu structură fenolică) accesibili din protireoglobulină, direct sau cu ajutorul unei tirozinoxidaze. Se formează monoiodotirozină (T_1) prin iodarea în poziţia 3 a unei molecule de tirozină şi diiodotirozină (T_2) prin iodarea şi la carbonul 5.

d) Iodotironinogeneza. O parte (40%) din iodotirozine (prehormoni) prin condensare devin iodotironine (hormoni tiroidieni). Prin unirea a două molecule de diiodotirozină rezultă o moleculă de tetraiodotironină (T_4) şi prin condensarea unei molecule de diiodotirozină şi a unei molecule de monoiodotirozină rezultă o moleculă de triiodotironină (T_3). In funcţie de poziţia iodului în aminoacizii tirozinici, se formează T_3 şi rT_3. Există şi posibilitatea con-

Scanned with OKEN Scanner

densării a două molecule de monoiodotirozină, obţinîndu-se diiodotironine.

Iodotirozinele şi iodotironinele se adună în lumenul folicular sub formă de coloid, alcătuind tireoglobulina. O mică parte din Tg rămîne în citoplasma tireocitului.

3. Tireoglobulinoliza. Tg stocată în coloid nu este eliminată, ca atare în circulaţie. Printr-un proces de endocitoză cu ajutorul microvililor, tireocitele scot picături din coloidul constituit din Tg. Acestea fuzează cu lizozomii tireocitelor, unde se produce o proteoliză enzimatică (prin proteaze şi peptidaze), care scindează Tg în iodotirozine, iodotironine şi aminoacizi neiodaţi.

4. Deiodurarea selectivă a iodotirozinelor. Sub acţiunea unei dehalogenaze sau deiodaze, iodotirozinele se transformă în tirozină şi iodură, care vor constitui materia primă pentru o nouă sinteză hormonală.

5. Eliberarea selectivă a iodotironinelor în circulaţie T_4 trece în circulaţie în cantităţi mai mari (50/ug/s) faţă de T_3 (40/ug/s). Tiroida unui adult secretă 100/ug T_4 şi 25/ug T_3 pe zi. Ajunge în sînge, 60% din T_4 şi T_3 circulă legate de o glicoproteină TBG (Thyroxine binding globulin) cu PM 50.000. După ce saturează globulina T_4, se leagă şi de alţi vectori proteici şi anume : 30% de o albumină TBA cu PM 65.000 şi 10% de o prealbumină TBPA cu PM 70.000. Sub formă legată de proteine, hormonii tiroidieni sînt inactivi. T_4 şi T_3 circulă în cantităţi infime (respectiv 0,04 % şi 0,4%) şi sub formă liberă, fiind partea activă capabilă de a pătrunde în celulele organismului şi de a deprima secreţia de TRH-TSH. Legătura T_3 cu proteinele este mult mai labilă decît a T_4, ceea ce explică acţiunea mai rapidă şi mai intensă a acestui hormon. Hormonii tiroidieni pot fi extraşi din plasmă prin precipitare odată cu proteinele de care sînt cuplate : PBI (protein bound iodine), concentraţia sa fiind de 4,2 - 5,8/ug% ml sau BEI (butanol extractable iodine), a cărei valoare este cuprinsă între 3,3 - 7,3/ug% plasmă.Intrucît această formă nu reflectă valoarea reală a hormonilor tiroidieni, sînt necesare dozările radioimunologice plasmatice de T_4 (5-10/ug% ml) şi de T_3 (80-150 ng% ml). Valorile fracţiei libere sînt cuprinse între 3-5 ng%ml pentru T_4 şi de 0,5 ng% ml pentru T_3. Indicele tirexinei libere(se obţine prin multiplicarea valorii T_4 totale cu cea a fixării T_3 pe proteinele serice)(Free Thyroxine Index) sau

Scanned with OKEN Scanner

testul "T_7" variază între 4-11, iar ETR (Effective Thyroxine Ratio) între o,86-1,12, valori ce scad în hipotiroidie şi cresc în hipertirodie. In eutiroidie eliminarea urinară a T_4 este de 3,8 - 11,8 µg/24 h, iar a T_3 de 1,9 - 3,9 µg/24 h.

Hormonii tiroidieni sînt esterificaţi în ficat prin glicuroconjugare şi apoi trec prin bilă în intestin. De aici, o parte se elimină prin fecale, iar o parte sînt reabsorbiţi prin vena portă de ficat (circulaţia enterohepatică).

La nivelul celulelor, T_4 are nevoie de o perioadă de latenţă, timp în care, sub influenţa iodotironin 5 deiodazei situată la suprafaţa celulelor pierde un atom de iod şi trece în T_3. Eficienţa mai mare a acestui ultim hormon este legată de uşurinţa cu care pătrunde în celule, fixîndu-se de un transportor SCTBP (soluble cellular thyroxine binding protein) pînă la nivelul mitocondriilor. Aici, prin dezaminarea lanţului alaninic apar derivaţii piruvici, apoi prin decarboxilare, derivaţii acetici (tetra şi triiodoacetic). Deiodurarea are mai ales loc la nivelul ficatului şi rinichiului, fiind de două ori mai rapidă la tineri faţă de bătrîni. Acelaşi proces de deiodare şi aceeaşi enzimă intervin în formarea rT_3, hormon lipsit însă de unele activităţi metabolice. Rezultă că, prin deiodurarea a 25% din T_4 poate rezulta un hormon activ T_3 sau un hormon inactiv rT_3 (care inhibă transformarea T_4 în T_3).

Iodul pătrunde în organism odată cu hrana, cantităţi mai mici intră prin inhalaţie sau sînt absorbite prin piele. Iodul alimentar sub formă de iodură este rapid absorbit prin intestin, în raport direct cu intensitatea funcţiei tiroidiene şi cu gradul de saturaţie al glandei în iod. Nevoia zilnică de iod este de 15o µg. Din această cantitate, aproximativ jumătate este captată de glanda tiroidă, iar tiroida 6ooo µgiod, majoritatea în coloid şi mai puţin în celule. Conţinutul tiroidian în T_4 este de 17oo µg şi de T_3 de 34o µg. Iodul se constată în toate produsele de excreţie: salivă, fecale, lapte, urină etc. Prin urină se elimină 15o µg/24 h, cantitate egală cu cea absorbită sub formă de iodură, eliminarea prin fecale fiind de 10 µg/zi.

<u>Acţiunile hormonilor tiroidieni iodaţi</u>

Tiroida unui adult produce 80% tiroxină şi 20% triiodotironină. T_3 este de 6 ori mai activă ca T_4, iar rT_3 pînă la loo ori mai puţin activă ca T_4. Unii autori consideră că T_4 ar fi un "prohormon".

Acţiunea principală a hormonilor tiroidieni este cea metaboli-

Scanned with OKEN Scanner

că de intensificare a proceselor oxidative celulare, care se traduce prin creşterea consumului de oxigen. Tiroidectomia diminuă sinteza enzimelor care favorizează procesul de oxidare, iar administrarea hormonilor tiroidieni corectează scăderea consumului de oxigen. Efectul calorigen ar fi secundar acţiunii asupra metabolismului proteic. Hormonii tiroidieni intensifică decuplarea fosforului din ATP în ADP cu eliberare de energie.

Hormonii tiroidieni au un efect anabolizant asupra metabolismului proteic. In exces, sînt însă hipercatabolici mai ales la nivel muscular şi oses, de unde rezultă o hipersecreţie de azot evidenţiată printr-un bilanţ azotat negativ cu creşterea acizilor aminaţi plasmatici şi a creatinuriei.

Hormonii tiroidieni intervin în metabolismul lipidic, au acţiune lipolitică. Ei măresc sinteza colesterolului, dar cresc mai accentuat catabolismul, în final efectul fiind hipocolesterolemiant.

Asupra metabolismului glucidic, hormonii tiroidieni sînt hiperglicemianţi prin diminuarea rezervelor de glicogen din ficat (glicolitici), prin scăderea sintezei glicogenului muscular din acid lactic, prin stimularea absorbţiei intestinale de monozaharide şi prin intensificarea degradării insulinei.

Hormonii tiroidieni au rol în metabolismul apei şi al electroliţilor, fiind diuretici. In exces, ei diminuă absorbţia intestinală a calciului şi cresc eliminarea urinară de calciu şi de fosfor.

Acţiunea morfogenă a hormonilor tiroidieni se produce prin stimularea sintezei proteinelor, mai ales asupra ţesuturilor conjunctiv, oses şi nervos, asupra glandelor endocrine şi a glandei submaxilare. In creşterea encondrală, hormonii tiroidieni intervin prin stimularea osificaţiei la nivelul cartilajelor de creştere. Rolul diferenţiator şi morfogenetic al tiroidei a fost dovedit experimental, în cursul metamorfozei provocate, care determină transformarea rapidă a mormolocilor în broaşte de talie mică. Acest efect este mai accentuat prin Triac decît prin hormoni tiroidieni.

Hormonii tiroidieni măresc excitabilitatea sistemului nervos şi în general, al funcţiilor vegetative. Ei sînt necesari ontogenezei sistemului nervos. Deficitul hormonal tiroidian în viaţa embriofetală provoacă o întîrziere în dezvoltarea creerului (reducerea mielinizării, scăderea numărului de neuroni etc.).

Hormonii tiroidieni măresc rezistenţa la infecţii, intoxicaţii şi la şocul anafilactic.

Scanned with OKEN Scanner

In concluzie, hormonii tiroidieni cresc calorigeneza, stimulează sinteza proteinelor, măresc catabolismul colesterolului şi au efect diabetogen, somatotrop şi diuretic.

Reglarea secreţiei hormonilor tiroidieni

Funcţia tiroidiană este sub controlul sistemului neuro-hipotalamo-hipofizar. Hipofiza activează tiroida prin intermediul unui hormon denumit tireotrop sau tireostimulină (TSH), care a fost identificat de Collip şi Andersen în 1935. Acest hormon, eliberat de celulele delta bazofile hipofizare este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 28.300. Pearce în 1971 a arătat că acest hormon este format din două lanţuri polipeptidice, alfa cu 96 aminoacizi şi PM 13.600 şi beta cu 113 aminoacizi şi PM de 14.700.

Administrarea TSH provoacă hipertrofia tiroidei şi creşterea sintezei şi secreţiei de hormoni tiroidieni. Această hipersecreţie tiroidiană se însoţeşte de scăderea iodului tiroidian şi creşterea iodocaptării. Scăderea iodului se produce ca rezultat al utilizării sale în sinteză hormonală, ceea ce explică şi creşterea nevoii de iod evidenţiată prin creşterea radioiodocaptării. Microscopic, după administrarea TSH în exces, se constată semne de hiperfuncţie glandulară, creşterea în dimensiuni a tireocitelor, rezorbţia coloidului şi hipertrofia mitocondriilor şi aparatului Golgi. Tiroidectomia determină apariţia în hipofiză a unor celule bazofile modificate, care secretă în exces TSH. Administrarea TSH (testul Queride) 100 unităţi pe zi Heyl-Laqueur timp de 5 zile determină o creştere a iodocaptării tiroidiene cu 50% faţă de o curbă anterioară. Un răspuns negativ presupune o insuficienţă tiroidiană periferică, iar un răspuns pozitiv indică o leziune hipotalamo-hipofizară. In hipotiroidia periferică TSH-ul este crescut peste 20 ng sau 40 µUI/ml şi scăzut sub 2 ng sau 4 µUI/ml în boala Basedow (netratată).

Numeroase fapte clinice şi date experimentale au demonstrat rolul sistemului nervos central asupra secreţiei şi excreţiei de TSH. S-a constatat că pentru a se menţine o funcţie tireotropă normală, este necesară integritatea conexiunilor nervoase cu hipotalamusul. Greer, a arătat că leziuni provocate în hipotalamus determină atrofia glandei tiroide, iar Harris şi Woods au obţinut, prin stimularea hipotalamusului creşterea fixării iodului radioactiv în tiroidă. Ulterior, s-a constatat că extractele hipotalamice conţin un neurohormon denumit TRH (Thyrotropin releasing hormone), care stimulează

puternic secreţia de TSH. Acest neurohormon este un tripeptid (L-piroglutamil-L-histidil-L-protamidă) cu greutate moleculară de 362, care ajunge în hipofiză pe calea neurovasculară prin sistemul port hipofizar. Administrarea a 200 µg TRH în perfuzie rapidă i.v. în 2 ml.ser fiziologic determină creşterea TSH de la valoarea normală dobază de 5 µUI/ml la 25 µUI/ml la 20 de minute după injectare. Un răspuns normal indică integritatea mecanismului de reglare. In hipotiroidie, unde TSH este deja crescut, prin lipsa hormonilor tiroidieni TRH îi măreşte şi mai mult valoarea, iar în hipertiroidie, unde TSH este scăzut, ca urmare a creşterii hormonilor tiroidieni plasmatici, TRH nu reuşeşte să crească valoarea TSH plasmatic. De asemenea, în leziuni întinse hipofizare răspunsul la administrarea TRH pe axă tiroidiană este nul.

Secreţia şi activitatea TRH-TSH este influenţată de nivelul plasmatic al hormonilor tiroidieni, care prin mecanismul de conexiune inversă, frînează secreţia acestor hormoni. T_3 liberă deprimă mai puternic TSH, comparativ cu T_4 liberă. Triac produsul final celular are acelaşi efect pe hipofiză, ca şi hormonii tiroidieni iodaţi, pe cînd rT_3 nu influenţează celulele tireotrope. Antitiroidienele de sinteză care blochează formarea hormonilor tiroidieni determină creşterea secreţiei de TSH. Testul Werner constă în administrarea timp de 6 zile a 100 µg L-T_3. In mod normal, curba de fixare ^{131}I a şaptea zi a probei arată o scădere cu 50% a valorilor faţă de captarea iniţială de bază prin deprimarea secreţiei de TSH. In afară de inhibarea centrală a TRH, a TSH prin hormoni tiroidieni, mai redent a fost descrisă existenţa unui mecanism de "feedback by pass" în sînul însuşi al glandei tiroide.

Cunoscînd mecanismul de reglare al secreţiei glandulare tiroidiene, vom înţelege de ce patologia glandei tiroide nu trebuie privită ca o tulburare locală a glandei, ci ca o dereglare a mecanismului neuro-hormonal hipotalamo-hipofizar, sau ca o tulburare legată de transportul sau de efectul periferic al hormonilor tiroidieni.

H I P O T I R O I D I A

Insuficienţa tiroidiană se poate prezenta sub o formă atenuată, hipotiroidia obişnuită, sau sub formă gravă, mixedemul, caracterizat prin prezenţa unui edem mucoproteic generalizat. Denumirea de mixedem dată de Ord în 1878 exprimă simptomul cel mai carac-

Scanned with OKEN Scanner

teristic al bolii şi anume acumularea mucopolizagaridelor în diferite ţesuturi.

Simptomatologia. Tableul clinic al mixedemului este dominat de : 1) infiltraţia tegumentelor şi mucoaselor şi de 2) tulburările rezultate din diminuarea schimburilor, consecutivă scăderii proceselor oxidative.

1. Infiltraţia cutanată, sau edemul mucos, fără godeu, dă un aspect împăstat tegumentelor. Localizarea de predilecţie a mucopolizaharidelor are loc la nivelul ţesutului subcutanat, a muşchilor scheletului şi a nervilor periferici.

a) Faciesul este rotunjit, ca o "lună plină", pleoapele tumefiate, nasul evazat, obrajii umflaţi şi buzele groase.

b) Tegumentele sînt palide atît din cauza anemiei cît şi a caroteno-dermiei, produsă de diminuarea ritmului de absorbţie a vitaminei A şi de transformare a carotenului în vitamina A.

c) Membrele, trunchiul, grăpile subclaviculare, axilare şi inghinale sînt infiltrate. Bolnavul pare obez, deşi în realitate acumularea de grăsime este redusă.

d) Tegumentele sînt reci, uscate, rugoase, acoperite de scuame. Se întîlnesc frecvent asociate dermatoze ca : eczeme, urticarie, hiperkeratoză, ihtioză.

e) Părul este uscat, gros, aspru, creşte greu, cade uşor. Se remarcă o diminuare a pilozităţii axilare şi pubiene. Sprîncenele sînt rare şi pot chiar să lipsească în jumătatea lor externă (semnul lui Hertoghe). Uneori apar alopecii difuze sau circumscrise. Unghiile sînt mate, dinţii cad uşor şi prezintă carii. Mucoasele sînt de asemenea infiltrate. Limba este împăstată, groasă, se mişcă greu în gură, iar vocea devine gravă. Procesul infiltrativ cuprinde şi organele de simţ, determinînd modificări ale gustului, auzului, mirosului şi tulburări de vedere. In pericard, pleură şi peritoneu poate apare lichid. La nivelul muşchilor se pot constata atrofii sau hipertrofii însoţite de astenie marcată.

f) Tulburările activităţii nervoase superioare sînt de asemenea caracteristice. Bolnavii prezintă hipoamfotonie vagosimpatică, sînt apatici, tăcuţi, lipsiţi de energie, somnolenţi şi friguroşi. Se constată o reducere a memoriei, a atenţiei şi a ideaţiei. Vorbirea este monotonă şi rară. Pot apare veritabile psihoze cu stări de excitaţie, idei de persecuţie. Tulburările de motricitate se manifestă prin mişcări lente (bradikinezie), lipsite de precizie, însoţite

Scanned with OKEN Scanner

uneori de tulburări de coordonare. Se notează o diminuare uşoară a tuturor tipurilor de sensibilitate. Lipsa hormonilor tiroidieni poate determina tulburări metabolice profunde în sistemul nervos, care uneori sfîrşeşte prin instalarea comei mixedematoase.

2. Scăderea proceselor oxidative determină tulburări viscerale, care cedează numai la terapie de substituţie tiroidiană.

a) La nivelul aparatului respirator notăm o predispoziţie la coriză, bronşită, emfizem.

b) Aparatul circulator este de asemenea interesat : bradicardie cu puls 45-60/minut şi tulburări vasomotorii (acrocianoza, răcirea extremităţilor şi cianozarea buzelor) sînt dintre cele mai frecvente. Aceste tulburări se datorează scăderii debitului sanguin periferic şi diminuării reîntoarcerii venoase. Zgomotele cardiace sînt asurzite, iar zona de matitate cardiacă este mărită, ca rezultat al hipotoniei musculare şi hiperhidratării miocardice. Cardiomegalia este amplificată uneori de prezenţa unui transudat pericardic (clar, bogat în colesterol şi proteine cu densitatea în jur de 1012). Pe electrocardiogramă se constată microvoltajul complexelor QRS, creşterea intervalului PQ şi reducerea pînă la dispariţie a lui P şi T. Mixedematoşii sînt predispuşi la tulburări de ritm, bloc de ramură, la crize angioase la infarct miocardic. Insuficienţa cardiacă globală este frecventă la femei peste vîrsta de 40 ani.

La examenul aparatului digestiv cele mai frecvente tulburări sînt : anorexia, aclorhidria, balonarea şi durerile abdominale, constipaţia de tip aton provocată de reducerea peristaltismului intestinal. Litiaza biliară este de asemenea frecventă, fiind favorizată de hipotonia vezicii biliare şi de hipercolesterolemie. La copii este destul de frecvent întîlnită hernia ombilicală.

Renal se semnalează în unele cazuri albuminurie uşoară, hematurie microscopică şi oligurie.

Guşa se găseşte în 20% din cazuri de insuficienţă tiroidiană. Ea se constată în unele enzimopatii tiroidiene, în deficit de iod, după ingestie de substanţe guşogene şi în caz de tiroidită Hashimoto. In celelalte cazuri, glanda tiroidă are dimensiuni normale, subnormale sau chiar poate lipsi.

Tulburările în sfera genitală se traduc îndeosebi prin scăderea libidoului la bărbaţi, frigiditate, amenoree, galactoree sau menometroragii la femei. In mixedemul congenital pubertatea nu apare, sau apare cu întîrziere. Sterilitatea este frecventă la hipotiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

In hipotiroidiile fruste, unele dintre tulburările citate lipsesc, iar cele prezente sînt mult mai discrete. Simptomele mai des întîlnite sînt : fatigabilitatea persistentă, cefalee, artralgii, somnolenţă, scăderea toleranţei la frig şi creşterea în greutate.

In hipotiroidiile severe funcţia cerebrală poate fi profund atinsă exprimată prin manifestări psihotice, stări demenţiale sau instalarea unei come mixedematoase care are frecvent un sfîrşit letal. Bolnavul este calm, cu reflexele OT abolite, hipotermic, bradicardic şi bradipneic. Aceste fenomene apar prin diminuarea debitului sanguin cerebral şi a consumului de oxigen. In aceste cazuri se constată şi un important deficit funcţional corticosuprarenal.

Examenul paraclinic. Examenul hematologic arată în 60% din cazuri anemie normocromă, uneori macrocitară pseudobirmeriană, cu leucopenie, limfocitoză şi eozinofilie. Aceste tulburări sînt datorate reducerii secreţiei factorului intrinsec, tulburărilor de absorbţie şi utilizare a fierului şi hipocorticismului secundar. In mixedem VSH este crescut.

Modificările metabolice sînt de asemenea importante. Metabolismul bazal este scăzut sub 5% (reflectă starea metabolică globală fiind nespecific tiroidei). Reflexograma ahileană se găseşte peste 34o ms sub vîrsta de 4o ani şi peste 36o ms după vîrsta de 4o de ani, datorită întîrzierii decontracţiei tricepsului sural după percuţia tendonului lui Ahile. Alungirea reflexogramei apare şi în hipokaliemie , după tranchilizante, barbiturice, în insuficienţa corticosuprarenală, ciroză etc.

Toleranţa la glucide este crescută, proba hiperglicemiei arată o curbă plată cu hipoglicemie prelungită. Colesterolul şi fosfolipidele serice cresc ca rezultat al reducerii degradării şi eliminării lipidelor. Natremia este scăzută datorită hipoosmolarităţii plasmatice (prin scăderea debitului cardiac, reducerea fluxului sanguin renal şi diminuarea filtrării glomerulare) cu hiperosmolaritate urinară. Bilanţul proteic este pozitiv cu creşterea mucoproteinelor sanguine şi cu eliminarea redusă a azotului total, acidului uric (normal o,5 - 1 g) şi creatininei (normal o,5-2,5 g). Excreţia urinară de hidroxiprolină totală (normal 25 mg/24 h) este scăzută. De asemenea, creşte transaminaza glutamooxalo-acetică, lactodehidrogenaza şi creatinfosfokinaza serică (CPK). In hipotiroidie CPK ajunge la valori de peste 50 UI, normal valoarea sa este cuprinsă între

Scanned with OKEN Scanner

0,9 - 2,4 UI (Rosalki).

Billewicz şi col. au introdus indicele clinic pentru orientarea diagnosticului spre hipotiroidie. Un scor peste +20 este caracteristic insuficienţei tiroidiene.

Iodul proteic "PBI" scade în plasmă sub 4,2 µg% ml (valoarea sa diminuă şi în hepatite, sindrom nefrotic, după salicilat, fenilbutazonă, diuretice, mercuriale, androgeni), iar "BEI" sub 3,5 µg% ml. Valorile T_4 şi T_3 sînt diminuate. Diminuarea T_3 se însoţeşte cu creşterea valorii rT_3 prin scăderea degradării sale.

Captarea tiroidiană a ^{131}I este scăzută sub 20% din doza administrată, iar eliminarea urinară a radioiodului este crescută. Valorile normale ale radioiodocaptării sînt de 20 ± 5% la 2 ore şi 45 ± 5% la 24 de ore. Scintigrama tiroidiană arată absenţa sau diminuarea intensităţii captării radioiodului. De asemenea, scade indicele tiroxinei libere (FT_4) sub 4.

TSH este crescut peste 2o ng sau 40 µUI/ml în hipotiroidia primară (normal 2-3 ng/ml sau 4-5 µUI/ml) şi răspunde exagerat la administrarea TRH.

In mixedemul hipofizar (central) TSH determină creşterea hormonilor tiroidieni plasmatici şi iodocaptării tiroidiene faţă de valorile bazale iniţiale.

Anticorpii antitireoglobulinici, antimitocondriali, antimicrosomiali pot fi puşi în evidenţă în mixedemul adultului.

Forme clinice. Pe plan clinic, intensitatea şi bogăţia simptomelor variază în funcţie de momentul apariţiei bolii şi de gradul insuficienţei hormonale tiroidiene. După vîrsta la care apare boala, se descrie o formă congenitală, juvenilă (infantilă) şi a adultului. După sediul leziunii se diferenţiază un mixedem tiroidian (primar), mixedem hipofizar (secundar), mixedem hipotalamic şi mixedem periferic.

După etiologie, insuficienţa tiroidiană se clasifică :

I. Hipotiroidism primar

- mixedem idiopatic (tiroidita cronică limfocitară, formă atrofică);
- aplazie sau ţesut ectopic tiroidian;
- distrugerea ţesutului tiroidian (chirurgical), radioizotopic, radiaţii externe);
- post-terapeutic (tiocianamide, tiazolul, tiouracilul, mercaptoimidazolul, fenilbutazona, rezerpina, carbonatul de litium, dimercaprol, tiopentalul sodic, cobalt, bromul, PAS, iod în doze crescute);

- erori înnăscute în sinteza hormonală (guşi familiale), transmise autosomic recesiv;
- cretinismul endemic (varianta hipotiroidiană).

II. Hipotiroidism secundar

- deficit de TRH;
- deficit de TSH (izolat sau pluritrop).

Mixedemul congenital apare în aplazie (atireoză) sau prin displazie tiroidiană. Prin intensitatea tulburărilor pe care le provoacă, prima formă este cea mai gravă, întrucît în displazia tiroidiană, scintigrama mai poate detecta resturi de ţesut tiroidian,de regulă situat aberant, pe traiectul canalului tireoglos, mai ales în poziţie lingvală.

Din punct de vedere clinic, mixedemul congenital se caracterizează printr-un nanism disarmonios : creşterea este cu 30% sub normal, capul este voluminos, brahischelie, lordoză accentuată şi abdomen balonat. Numeroase alte manifestări completează tabloul clinic: ochii sînt enoftalmici, îndepărtaţi (hipertelorism), nasul este trilobat, înfundat în rădăcină, fruntea îngustă, buzele groase, gura deschisă lasă să se întrevadă o limbă voluminoasă, gîtul este scurt şi gros, iar toracele este globulos.

Tulburările în activitatea nervoasă superioară sînt deosebit de intense. Se constată o torpoare fizică şi intelectuală. Mixedematoşii sînt idioţi, nu vorbesc, nu pot merge, sînt somnolenţi şi liniştiţi, reduşi la o viaţă vegetativă. Faciesul este inexpresiv. Mersul este legănat din cauza coxartrozei produsă de presiunea exercitată de greutatea corpului asupra capului femural.

Tulburările trofice, metabolice şi patologia viscerală sînt asemănătoare cu cele din mixedemul adultului.

Maturarea sexuală este dericitară, pubertatea apare tardiv. La naştere diagnosticul mixedemului congenital este sugerat de persistenţa anormală a unui icter fiziologic, de un plîns cu tonalitate joasă, de dificultăţi în alimentarea copilului şi de prezenţa constipaţiei.

Diagnosticul mixedemului congenital se face precoce şi sigur prin examen radiologic, care arată semne caracteristice : întîrziere în apariţia nucleilor de osificare, disgenezie epifizară (nuclei epifizari formaţi din mai multe insule opace, de mărimi diferite la nivelul tuturor epifizelor oaselor lungi), îngroşarea diafizelor, periostoză localizată, platispondilie, persistenţa îndelungată a car-

Scanned with OKEN Scanner

tilajelor de creştere, densificare osoasă a bazei craniului şi balonizarea şeii turceşti. Se constată de asemenea, întîrziere în apariţia dinţilor.

Vîrsta osoasă se reflectă în mixedem prin întîrzierea apariţiei nucleilor de osificare şi modificări a gradului de dezvoltare. O schemă simplă pentru interpretarea corectă a vîrstei osoase la copii normali este următoarea :

- la naştere - prezenţa punctelor de osificare tibial superior, cuboidian şi femural inferior;
- în a III-a lună după naştere - prezenţa osului mare;
- în luna a IV-a " " - " " cu cîrlig;
- la un an de viaţă - " radiusului;
- la un an şi jumătate - prezenţa epifizelor metatarsianului I;
- la 2 ani şi jumătate - " piramidalului;
- la 3 ani şi jumătate - " semilunarului;
- la 4 ani şi jumătate - " scafoidului sau trapezului;
- la 5 ani şi jumătate - " epifizei distale a cubitusului;
- la 10 ani - " piziformului.

Examenele complementare evidenţiază o creştere a TSH-ului, un răspuns exagerat la administrarea TRH-ului, scăderea T_3 şi T_4 şi creşterea creatin-fosfokinazei serice.

Mixedemul infantil apare după naştere. Cînd este foarte precoce, el se poate confunda prin intensitatea manifestărilor clinice cu cel congenital. In mod obişnuit, apare o perioadă de dezvoltare somatopsihică normală, după care creşterea se opreşte şi apar tulburări ale activităţii nervoase superioare şi celelalte semne ale mixedemului.

Mixedemul hipofizar apare ca urmare a deficitului sau lipsei secreţiei hormonului tireotrop. In mod obişnuit, în această formă există şi semne de deficit corticosuprarenal şi gonadal. Proba la TSH precizează diagnosticul. In forma hipofizară a mixedemului, bolnavii au tulburări neuropsihice mai atenuate decît forma tiroidiană, iar infiltraţia cutanată lipseşte.

In mixedemul hipotalamic predomină tulburările diencefalice: somnolenţă, obezitate, bulimie, poliurie, polidipsie şi tulburări sexuale. Răspuns pozitiv hipofizar la administrarea TRH.

Insuficienţa tiroidiană periferică - se prezintă ca o hipotiroidie frustă cu hipotrofie tiroidiană. In aceste cazuri este vorba de o modificare a receptivităţii tisulare faţă de hormonii tiroidieni.

Patogenie. Mixedemul apare ca rezultat al scăderii secreţiei hormonilor tiroidieni (care poate fi secundară unei tulburări cantitative sau calitative în hormonogeneză) sau lipsei de utilizare a hormonilor la periferie. Scăderea secreţiei tiroidiene poate fi determinată de leziuni organice sau funcţionale la nivelul glandei tiroide sau de un deficit al neuroincretului hipotalamic (TRH) sau al tropului hipofizar (TSH).

Infiltraţia mucoproteică este determinată de excesul hormonului tireotrop, care nefiind inhibat de hormonii tiroidieni, întrucît aceştia sînt deficitari, provoacă alterarea substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv. Ca urmare se acumulează în corion şi mai ales în stratul papilar al pielii o substanţă mucinoasă. Administnarea experimentală de TSH produce creşterea cantităţii de apă şi mucopolizaharide, în special de acid hialuronic, substratul infiltraţiei mixedematoase. Tulburările nervoase apar în urma infiltrării mucoide a creerului şi al unor perturbări metabolice care modifică coordonarea sistemului nervos. Se notează o scădere a consumului de oxigen şi a fluxului sanguin cerebral. In mixedemul congenital apar chiar modificări anatomice şi structurale ale sistemului nervos (Marinescu). EEG arată un caracter de imaturitate cerebrelă, scăderea frecvenţei ciclilor pe secundă, încetinirea undelor alfa şi întîrzierea timpului de reacţie. Surditatea se asociază cu tulburări de vorbire, în sindromul Pendred fiind un semn caracteristic.

Tratamentul. Necesitatea înlocuirii terapeutice a deficitului tiroidian este pregnantă în insuficienţa tiroidiană, în care tratamentul trebuie continuat de regulă toată viaţa. Acest tratament substitutiv a fost preconizat de Murray G.R. în 1891 şi McKenzie în 1892. In acest scop se pot folosi: pudră uscată de tiroidă sau hormoni tiroidieni "triiodotironină" (Tiroton, Cynomel, Thybon, Triothyrone), "tetraiodotironină" (Thyroxine) sau derivaţii hormonilor "acidul triiodoacetic" (Triac).

Preparatele tiroidiene de origine naturală care sînt capabile să menţină, în anumite limite, o stare metabolică normală, prezintă dezavantajul variabilităţii puterii biologice, ceea ce le face greu standardizabile. Tiroida uscată are efect tardiv, dar mai îndelungat. La adulţi tratamentul se începe prin tatonare cu o doză zilnică de 5 cg şi se creşte treptat chiar pînă la 20 cg/zi pînă la echilibrarea metabolică, menţinîndu-se ulterior o doză redusă de întreţinere în funcţie de starea clinică. La copii, se începe cu 2 cg/

Scanned with OKEN Scanner

/zi pînă la vîrsta de 6 luni, cu 6 cg/zi pînă la 1 an, 12 cg/zi pînă la 3 ani şi 15 cg - peste 3 ani.

Hormonii sintetici L-tiroxina (Levotiroxina) şi L-triiodotironina (Liotironina) produc rezultate favorabile. Tiroxina se administrează în doze de 1-2 mg (100-200 µg/zi) (T_4 = 5 picături = 1 comprimat 0,5 mg T_4 = 5 cg extract tiroidian), iar triiodotironina în doze de 20-60 µg/zi. Recent a fost introdus Triac-ul (TA_3) în doze de 3-4 mg zilnic (1 comprimat conţine 0,35 mg Triac).

Cantitatea necesară pentru a echilibra un pacient a cărui glandă tiroidă a fost complet înlăturată este aproximativ cuprinsă între 18-20 cg de extract tiroidian sau 1-2 mg tiroxină.

Efectul terapeutic se manifestă în timpul administrării medicaţiei sau cel mult încă o lună după întreruperea tratamentului. Nu este necesară fracţionarea dozelor zilnice. Intrucît hormonii tiroidieni se acumulează, administrarea lor se face discontinuu 5 zile săptămînal, dimineaţa. In agenezia tiroidiană se poate da tratamentul fără întrerupere.

Administrarea tiroxinei la hipotiroidieni creşte capacitatea de degradare a rT_3 şi măreşte valoarea T_3. In formele grave de deficit tiroidian la începutul tratamentului se poate adăuga 10-20 mg cortizol pe zi, timp de 60 de zile.

Sub influenţa tratamentului, simptomele se atenuează sau dispar, infiltraţia tegumentelor şi torpoarea intelectuală se reduc, diureza se restabileşte, constipaţia cedează, schimburile nutritive cresc, iar la copii creşterea staturală reîncepe. Rezultatele terapeutice nu sînt în raport cu natura preparatului şi cu dozele folosite, ci cu precocitatea administrării hormonilor, îndeosebi în mixedemul congenital în care tratamentul trebuie început din primele luni de viaţă. Dacă tratamentul nu a fost început pînă la pubertate la mixedematogii atiroetici, aplicarea hormonilor după această vîrstă transformă un copil liniştit într-un copil agresiv. La copii se preferă administrarea L-T_4.

Recent, Selenkov a introdus un preparat care conţine ambii hormoni într-o proporţie apropiată de secreţia fiziologică a glandei tiroide. Asocierea acestor hormoni se bazează pe faptul că au efecte metabolice diferite şi degradarea, afinitatea şi capacitatea legării de proteinele vectoare, este variabilă încît combinarea lor permite sumarea efectelor terapeutice. Activitatea lentă a T_4 şi rapidă a T_3 fac ca această asociere să se adapteze cerinţelor fiziologice ale or-

Scanned with OKEN Scanner

ganismului. Preparatele comercializate sînt : Novothyralul, a cărui combinaţie L-T_4 şi L-T_3 este de 5/1 (100 µgT_4 - 20 µg T_3), Euthyralul şi Thyreotomul.

La bolnavii în vîrstă, cu tulburări cardiace, tratamentul tiroidian se va administra cu prudenţă, avînd în vedere posibilitatea provocării accidentelor miocardice, agravarea coronaropatiei şi instalarea infarctului de miocard. Bolnavii vor fi supravegheaţi cu atenţie, utilizîndu-se doze hormonale mici. Menţionăm că dextrotirexina (DT_4) este mai bine suportată de cardiaci. Asocierea unui beta blocant adrenergic limitează acţiunea catecolamineler asupra fibrei miocardice.

In formele de mixedem hipofizar se poate administra TSH, cîte 500 UI/zi, timp de 7 zile, repetînd tratamentul la intervale de 60 zile (din cauza producerii de anticorpi).

In mixedemul periferic se preferă L-T_3 chiar pînă la doza de 100 µg/zi.

In cazurile de hipotiroidie asociată cu tulburări mintale se poate asocia acid glutamic, vitamina B_6, iar pentru mărirea excitabilităţii nervoase benzedrină şi cofeină.

Tratamentul se va completa cu hidroterapie, băi de doare şi cultură fizică.

Din alimentaţie se vor reduce lipidele, alimentele sărate şi va fi asigurat aportul de vitamine, în special cele din grupul B.

In coma mixedematoasă, deşi considerată cu sfîrşit letal, s-au obţinut unele rezultate prin administrarea lentă a 200 µg T_3 i.v. (100 µg la 12 ore) în ser glucozat 5%. Ca tratament adjuvant: tonicardiace şi antibioterapie.

H I P E R T I R O I D I A

Primele observaţii asupra hiperfuncţiei tiroidiene au fost publicate de Parry în 1786, de Flajani în 1802 şi de Graves în 1835; cea mai completă descriere a tabloului clinic a fost făcută însă de Basedow, în anul 1840.

In acceptiunea actuală, termenul de "hipertiroidie" înglobează mai multe entităţi clinice caracterizate printr-o secreţie permanentă crescută de hormoni tiroidieni. Mai rar, hipertiroidia este rezultatul unor tulburări de transport, de metabolizare şi/sau de utilizare a hormonilor tiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie. Tableoul clinic este dominat de anxietate, tahicardie, scădere accentuată în greutate, polifagie, tremurături ale extremităţilor şi termofobie asociată unei guşi.

In boala Basedow guşa este mică, difuză, vasculară, de consistenţă elastică şi apare odată cu instalarea principalelor semne clinice. In celelalte forme de hipertiroidie guşa este uni- sau polinodulară.

Prin frecvenţă şi intensitate simptomele nervoase stau pe prim plan. In general, bolnavii prezintă o exagerare a proceselor de excitaţie, tremurături fine permanente şi rapide ale extremităţilor, iritabilitate, hiperemotivitate, insomnie, labilitate vasomotorie, verbire rapidă, mimică mobilă. Uneori, se asociază semne extrapiramidale, reprezentate prin tulburări de coordonare şi de tonus. In unele cazuri, se notează tulburări psihice, delir, agitaţie etc. De importanţă deosebită sînt astenia şi adinamia, care duc uneori pînă la imposibilitatea de a vorbi.

Tulburările neurovegetative se caracterizează prin amfotonie cu predominenţă simpatică (transpiraţie, hiperemie cutanată, tahicardie).

Alt simptom important în boala Basedow îl constituie exoftalmia, frecvent bilaterală, dar departe de a fi simetrică. De regulă, predomină de partea lobului tiroidian mai mărit. Exoftalmia nu se însoţeşte de midriază şi nici de tonus ocular crescut; asociată cu lărgirea fantei palpebrale, dă privirii un caracter specific de facies agresiv sau "tragic". In exoftalmie se descriu o serie de modificări oculopalpebrale ca : fixitatea privirii, clipire rară, asinergie oculofrontală şi palpebrală, lipsă de convergenţă a globilor oculari, tremurături fine ale pleoapelor, hipersecreţie lacrimală, ochi strălucitori. Aceste semne se pot grupa diferit, dînd fiecărui caz un aspect particular.

In unele cazuri, protruzia globilor oculari se asociază cu fenomene edematoase. Exoftalmetria arată valori peste 25 mm. In exoftalmia edematoasă (malignă) ochii sînt congestionaţi şi globii oculari dureroşi, bolnavii au fotofobie şi lăcrimare, închiderea pleoapelor se face uneori incomplet datorită edemului retroorbitar, necesitînd blefarorafia, pentru a preveni ulcerarea şi infectarea conjunctivei şi corneei. De regulă, nu există un paralelism între fenomenele de tireotoxicoză şi intensitatea exoftalmiei; poate apare la tiroidectomizaţi, la care nu s-a făcut o suficientă pregătire preope-

Scanned with OKEN Scanner

ratorie sau chiar la eutiroidieni.

In afară de simptomele amintite, în tireotoxicoză se întîlnesc modificări periferice, tulburări viscerale şi metabolice.

Dintre tulburările periferice notăm : pielea fină, moale,caldă, umedă, uneori depigmentată (vitiligo), alteori hiperpigmentată, prurit generalizat sau localizat în regiunea cefalică. La unii bolnavi se constată apariţia la gambe a unei infiltraţii subcutanate, "mixedemul pretibial". Părul este moale, rar, cu tendinţă la încărunţire precoce. Tesutul adipos diminuă progresiv, ajungînd pînă la caşexie. Scăderea în greutate survine la 85% dintre bolnavi, la debutul bolii cu pierdere de 10-20 kg. în 2-3 luni. Masele musculare sînt hipotrofice sau atrofice. Scăderea forţei musculare este accentuată;pot apare pareze sau paralizii intermitente, uneori tulburări ce amintesc miastenia sau miopatia. Datorită creşterii catabolismului proteic,diminuării absorbţiei intestinale şi creşterii eliminării de calciu,apare osteoporoza. Durerile osoase sînt localizate îndeosebi la nivelul coloanei vertebrale. Starea subfebrilă prezentă la unii bolnavi a fost pusă în raport cu activarea aparatului limfoid (hipertrofie ganglionară laterocervicală, axilară, inghinală, retroperitoneală).

Ca tulburări viscerale, notăm accelerarea şi scăderea amplitudinii mişcărilor respiratorii. Creşterea proceselor oxidative determină o creştere a vitezei de circulaţie. Debitul cardiac este mărit,de unde rezultă un grad de anoxemie, chiar în caz de efort minim.Tahicardia, care domină tabloul clinic, scăderea circulaţiei coronariene şi suprasolicitarea determinată de funcţionarea cordului aproape de capacitatea sa maximă, produc alterări miocardice, realizînd o "miocardiopatie dismetabolică". La acestea se asociază tulburările metabolice produse prin acţiunea directă a hormonilor tiroidieni asupra fibrei miocardice sensibilizată de acţiunea catecolaminelor. EKG prezintă un traseu caracteristic tahicardiei sinusale. Se pot întîlni extrasistole auriculare (în 54% din cazuri) sau ventriculare, accese de tahicardie, flutter, fibrilaţie auriculară (în 50% din cazuri la bolnavii peste 40 de ani). Cu timpul, poate apare insuficienţa cardiacă la 10-20 % din cazuri. Cardiotireoza (tulburările de ritm, insuficienţa cardiacă şi coronariană) caracterizează stadiul înaintat al hipertiroidismului. Suflurile cardiace sînt frecvent notate, fiind secundare măririi debitului cardiac şi accelerării vitezei circulatorii. Caracterul lor neorganic este argumentat de timbrul în general "superficial" de sediul ascultatoriu neevocator al unei semiologii valculare, de

iradiaţiile atipice, de intensitatea lor variabilă şi de regresiunea lor numai sub influenţa terapiei antitiroidiene. Pulsul obişnuit atinge o frecvenţă de 100-140 pe minut şi nu se modifică în timpul somnului. La bărbaţi sau la bătrîni, se poate întîlni o bradicardie prin predominenţă vagală. Tensiunea arterială este în majoritatea cazurilor divergentă, cu creşterea tensiunii sistolice şi scăderea celei diastolice, ca rezultat al diminuării rezistenţei periferice.

Tulburările digestive : la începutul bolii se constată hiperfagie, polidipsie, cu creşterea secreţiei gastrice, iar ulterior, hipoaciditate şi anorexie. In 25% din cazuri apar vărsături şi diaree. Uneori, are loc o reducere a secreţiei pancreatice şi biliare, cu scaune steatoreice. Hipertrofia spelenică se întîlneşte în 30% din cazuri. Interesarea hepatică agravează tireotoxicoza prin defect de catabolizare a hormonilor tiroidieni. In ultimul stadiu apare subicterul, creşterea transaminazelor şi hepatosteatoza cu discretă fibroză (biopsie).

<u>Examene paraclinice</u>. Testul Newcastle (indice clinic) cînd arată un scor ce depăşeşte +40, este indicator pentru un diagnostic de tireotoxicoză. Metabolismul bazal este crescut la valori de peste +15%, iar reflexograma achileană este scăzută sub 280 ms.

Glicemia creşte şi apare uneori glicozuria. HGPO poate fi de tip paradiabetic; diabetul zaharat (metatiroidian) la hipertiroidieni este estimat la 6%.

Se constată frecvent o scădere a lipidemiei totale şi a colesterolemiei.

Hidroxiprolinuria şi calciuria sînt crescute; există o tendinţă spre hipercalcemie. Valorile iodului proteic (PBI) şi valorile BEI sînt crescute, respectiv peste 5,8 µg% ml şi 7,3 µg% ml plasmă. De asemenea, dozarea radioimunologică a T_4 arată valori crescute peste 10 µg% ml, iar T_3 peste 150 ng % ml. Indicele tiroxinei libere (FT_4) > 15. Testul Hamolsky indică o saturare a TBG, T_3 marcat fixîndu-se electiv pe hematii : (H/P > 1).

Componenta iodată plasmatică după metoda Blanquet-Meyniel arată creşterea coloanei cationice (fracţiunea III).

Proba radioiodocaptării tiroidiene evidenţiază o captare şi o sinteză hormonală crescută, tradusă printr-un unghi de fugă. Astfel, se constată o fixare rapidă (peste 50%) după 3-4 ore, şi scăzută la 24 de ore de la administrarea iodului radioactiv. Dozarea radioimunologică a TSH indică valori scăzute. Administrarea a 200 µg

i.v. TRH nu provoacă creşterea TSH plasmatic la 2o de minute după injectare (valorile rămîn sub 2 ng sau 4 μUI ml). Administrarea a 1oo μg T_3 pe zi, timp de 6 zile, nu determină scăderea curbei de fixare a iodului radioactiv.

Pentru diferenţierea formelor clinice de tireotoxicoză, se foloseşte metoda scintigrafică, care permite delimitarea zonelor active de cele inactive. Tiroida normală realizează o imagine clasică, "în fluture", care reprezintă proiecţia celor doi lobi. Intensitatea imaginii scintigrafice este în funcţie de nivelul captării iodului radioactiv, care este proporţional cu activitatea glandei. In boala Basedow, întreaga tiroidă captează intens radioiodul; în guşa multinodulară toxică, captarea se efectuează, de regulă, mai accentuat în afara nodulilor, care rămîn inactivi; în adenomul tiroidian toxic, captarea este localizată numai la nivelul nodulului. In acest ultim caz, diagnosticul se confirmă cînd administrarea de T_3 nu şterge imaginea nodulului şi cînd administrarea TSH determină reapariţia imaginei de "fluture tiroidian".

Examenul hematologic indică olleucopenie cu limfocitpză şi neutropenie. Trombocitopenia este întîlnită mai rar. La basedowieni, se constată prezenţa LATS (Long Acting Thyroid Stimulator), a anticorpilor antitiroidieni şi modificarea proporţiei limfocitelor T şi B.

Forme clinice

1. guşa difuză toxică (boala Basedow);
2. guşa multinodulară toxică;
3. guşa uninodulară toxică (adenom hipersecretant autonom) Plummer-Boothby;
4. iod-Basedow (guşă nodulară cu hipertiroidism prin aport exogen de iod);
5. hipertiroidism prin aport de exogen de hormoni tiroidieni (tireotoxicoza factice sau artificială);
6. sindromul ectopic de ţesut tiroidian (teratom ovarian);
7. boală Graves neonatală (trecerea LATS-ului prin placentă);
8. sindrom ectopic TSH (tumoral);
9. tireotoxicoză prin adenom hipofizar TSH (excepţional de rară).

Diagnostic. Diagnosticul clinic pozitiv în boala Basedow se bazează pe triada simptomatică guşă-exoftalmie-tireotoxicoză şi pe prezenţa LATS-ului.

Scanned with OKEN Scanner

In guşa multinodulară toxică, guşa este veche, dură, preexistentă fenomenelor de tireotoxicoză. Uneori se asociază cu exoftalmie, realizînd forma basedowiată sau hipertiroidizată exoftalmică (Milcu). In adenomul tiroidian toxic, captarea radioiodului este localizată la nivelul nodulului, iar exoftalmia lipseşte în toate cazurile.

Diagnosticul este dificil în formele fruste şi, mai ales la bolnavii în vîrstă, datorită simptomatologiei atipice (guşa, exoftalmia, termofobia pot lipsi). In forma neonatală, exoftalmia este prezentă în 75% din cazuri, asociată unei guşi, unei agitaţii psihomotorii şi unor fenomene de deshidratare (vărsături, diaree).

Etiopatogenie. Boala este mai frecventă la sexul feminin (80% din cazuri). Proporţia este mai crescută în cursul perioadelor de sarcină, pubertate şi menopauză. Vîrsta cea mai afectată este între 30-50 de ani. Există o predispoziţie familială.

Dintre factorii favorizanţi, stressul psihic este constatat în 85% din cazuri. In perioada copilăriei, un rol important în declanşarea bolii îl constituie un episod infecţios. Altă condiţie favorizantă o constituie guşa preexistentă.

In ceea ce priveşte mecanismul de producere a bolii, pînă în anul 1930, a dominat concepţia localicistă a lui Moebius, care considera boala ca rezultat al hiperfuncţiei glandei tiroide. Această concepţie se baza pe existenţa hipertrofiei tiroidiene, pe faptul că înlăturarea ţesutului tiroidian vindeca boala şi pe faptul că administrarea extractelor tiroidiene reproduceau în parte afecţiunea. Odată cu punerea în evidenţă a TSH-ului, a apărut concepţia patogenică hipofizo-tiroidiană, la care s-a adăugat apoi veriga hipotalamică, dar care nu s-au confirmat (TSH este scăzut, iar administrarea TRH nu creşte TSH.

O serie de achiziţii recente, care se adaugă la fapte de observaţie mai vechi, converg către o nouă concepţie privind declanşarea şi întreţinerea bolii prin factori imunologici şi genetici, a căror implicare patogenică este pe cale de a fi confirmată.

Pe plan clinic, poliadenopatia, hipertrofia timică, splenică şi ganglionară, limfocitoza, ca şi modificările proteinogramei, exprimă o reacţie a sistemului limfoid, cu multă probabilitate de natură autoimună. Histopatologic, infiltrarea limfoplasmocitară a tiroidei, ca şi a altor organe, prezenţa anticorpilor antitiroidieni, creşterea numerică a limfocitelor T sugerează, de asemenea, interesarea unui proces imunitar în boala Basedow. In 1955, Adams şi Purves au demon-

strat în sîngele hipertiroidienilor existenţa unui factor tireostimulant cu acţiune prelungită, denumit LATS ("Long Acting Thyroid Stimulator"). Acesta prezintă caracterele unui anticorp specific faţă de un antigen posibil tiroidian. Activitatea sa este cuprinsă în fracţiunea IgG, fiind o 7 S globulină, cu PM de 15o.ooo. In realizarea bolii, unii autori consideră această tireostimulină ca un factor cauzal, iar alţii ca un factor de întreţinere. Există şi autori care susţin că LATS-ul ar inhiba un represor al funcţiei tiroidiene. Intrucît, în boala Basedow au fost găsiţi mai frecvent bolnavi aparţinînd grupului HLA-B 8, unii autori consideră plauzibilă ipoteza unei predispoziţii ereditare individuale spre îmbolnăvire. Existenţa,la unii bolnavi cu boală Basedow, a unor afecţiuni în care este incriminat un factor autoimun, ca şi asocierea frecventă dintre genele sistemului HLA-B 8 şi alte afecţiuni autoimune vin în sprijinul teoriei patogenice autoagresive. In boala Basedow a fost emisă ipoteza afectării iniţiale a limfocitelor T, care nu ar mai exercita corect funcţia de supraveghere faţă de limfocitele B, însărcinate cu producerea de anticorpi antitiroidieni. Afecţiunea s-ar instala fie ca rezultat al creşterii memoriei imunologice faţă de antigenul tiroidian cu multiplicarea clonelor de limfocite T sensibilizate, fie prin cooperarea între limfocitele T şi B cu producere de imunoglobuline active (LATS).

Tratament. In primul rînd, se vor folosi mijoace de reechilibrare neuropsihică: sedative, simpaticolitice şi tranchilizante.Utilizarea propranololului, beta blocant adrenergic în doze de 4o-8o mg/zi, reprezintă un excelent mijloc terapeutic,

Excesul hormonal tiroidian poate fi combătut prin antitiroidiene de sinteză şi prin iod radioactiv.

Antitiroidienele de sinteză au fost introduse în tratamentul hipertiroidiei în 1943, de către Astwood. Ele cuprind derivaţi ai tiazolului, tiouracilului şi imidazolului. Antitiroidienele de sinteză blochează eliberarea hormonilor tiroidieni, realizînd "o tiroidectomie chimică". Aceste substanţe acţionează îndeosebi la nivelul reacţiei de oxidare a iodurii în iod (tiouracilul) sau inhibă deiodaza şi conversiunea T_4 în T_3 (imidazolul). Aceste produse se utilizează în special în tratamentul hipertiroidiei la copii, la bătrîni şi la bolnavi cu leziuni cardiace.

Dintre antitiroidienele de sinteză în tireotoxicoză sînt folosite:

- metiltiuracilul (comprimate a 5o mg), se administrează per

os, în doze de atac de 4oo-6oo mg/zi timp de 4 săptămîni, după care se scade treptat doza în funcţie de ameliorarea bolii;

- propiltiouracilul (comprimate a 25 mg), se administrează per os, în cura de atac 3oo-4oo mg/zi şi în doză de întreţinere 5o-1oo mg/zi;

- benziltiouracilul (Basdène) (comprimate a 25 mg), se administrează 6 pînă la 1o comprimate pe zi şi se reduce medicaţia paralel cu starea clinică;

- imidazolul (Carbimazol, Néomercazole, Thiamazol, Basolan), comprimate de 5 mg), se administrează 3o-5o mg/zi; prezintă avantajul că are o acţiune mai puţin toxică;

- mercaptotiazolina (Thyroidan) comprimate a 25 mg, se administrează 1oo-2oo mg/zi, în funcţie de gravitatea bolii.

Intrucît antitiroidienele de sinteză au o acţiune de scurtă durată (4-8 ore), doza zilnică se va administra în 4 prize timp de 18 luni. Ameliorarea apare după 1o zile de la începutul tratamentului cu vindecarea bolii în 70% din cazuri; în recidive reluîndu-se tratamentul.

Dintre incidente se semnalează erupţii cutanate, tulburări digestive, artralgii, iar dintre accidente - leucopenie cu granulopenie şi chiar agranulocitoză. Pentru a împiedica apariţia guşei după antitiroidiene, ca rezultat al deblocă ii TSH, se va asocia tratamentul cu tiroxină (5o-1oo µg/zi).

Tratamentul cu iod radioactiv a fost introdus de către Hertz şi Roberts şi de Hamilton şi Lawrance. Se aplică la bolnavii în vîrstă de peste 4o de ani, în caz de cardiotireoză, de recidivă a hipertiroidismului sau în cazul în care alt tratament medical nu a dat rezultate. De asemenea, se utilizează la bolnavii care refuză tiroidectomia şi în formele cu exoftalmie pronunţată. Administrarea iodului radioactiv este contraindicată în sarcină, alăptare, iminenţă de criză acută tiroidiană. Intrucît aproape toate cazurile tratate fac după 1o-15 ani de la terapia cu ^{131}I fenomene de insuficienţă tiroidiană, se indică în prezent administrarea unor doze mici. Astfel, 4-6 mCi ^{131}I odată, asociată cu antitiroidiene de sinteză la 48 de ore după doza de radioiod este o metodă preferată. De regulă, în a 7-a zi se constată o agravare a hipertiroidiei în 30% din cazuri, iar din a 15-a zi începe atenuarea simptomatologiei. După o lună se vor adăuga hormoni tiroidieni (T_4 = 5o-1oo/ug/zi) 5 zile săptămînal. Vindecarea se obţine în 70 % din cazuri.

Tratamentul chirurgical este indicat în adenomul tiroidian

Scanned with OKEN Scanner

toxic, în guşa multinodulară toxică, în guşa cu tulburări de compresiune, în hipertiroidiile cu complicaţii viscerale şi, în general, în toate formele cu evoluţie rapidă. Inainte de tiroidectomie, pentru echilibrarea hormonală şi neuro-psihică a bolnavilor, se efectuează un tratament pregătitor cu iod sau cu antitiroidiene de sinteză. Iodul, administrat sub formă de lugol (soluţie iodoioduratăă 5%) 2o picături pe zi, timp de 2-3 săptămîni, diminuă vascularizaţia glandei şi pune în repaus tiroida prin împiedicarea proteolizei Tg. Preoperator se preferă dintre antitiroidienele de sinteză, carbimazolul 4o-6o mg/zi timp de 3o de zile.

In caz de exoftalmie edematoasă, pe lîngă medicaţia sedativă şi imunosupresivă, se efectuează radioterapie hipofizară. De asemenea, se poate utiliza tiroxina, în doze de 1oo-2oo µg/zi. Pentru acţiunea lor antiflogistică, rezultate bune se obţin cu glucocorticoizi, 6-8 comprimate/zi timp de 3o de zile, cu scăderea treptată a dozei. Pentru reducerea edemului se poate recurge şi la radioterapie pe orbită (5o r pe zi, pînă la doza totală de 12oo r).

Criza tireotoxică. Criza tireotoxică, ale cărei manifestări clinice violente au făcut pe autorii anglo-saxoni să o denumească "furtuna tiroidiană", este o urgenţă medico-chirurgicală care se produce la aproximativ 2,5 % dintre basedowieni. Clinic, se caracterizează printr-o stare de agitaţie psiho-motorie, hipertermie, tahipnee, tahicardie sau tahiaritmie, delir, stare confuzională, vărsături, diaree, polidipsie, hipotonie musculară, transpiraţii profuze. Gravitatea extremă a acestei encefalopatii tireotoxice se exprimă prin mortalitatea crescută, care se ridică la 30% din cazuri.

Acutizarea tireotoxicozei se poate produce după tiroidectomie subtotală, îndeosebi la bolnavii insuficient pregătiţi preoperator, după traume psihice şi fizice, infecţii, intoxicaţii sau consecutiv unor erori terapeutice (întrerupere bruscă a tratamentului cu lugol).

Pentru patogenia crizei tireotoxice au fost emise mai multe ipoteze: sinteză exagerată sau deficit brutal în hormoni tiroidieni; sensibilitate crescută la catecolamine; decompensare hepatică şi corticosuprarenală. Intrucît catecolaminele plasmatice şi urinare au fost găsite în cantităţi normale, s-a presupus intervenţia unei blocări de către hormonii tiroidieni a monoaminoxidazelor care intervin la periferie în degradarea catecolaminelor.

Tratament. Introducerea tratamentului cu agenţi blocanţi be-

Scanned with OKEN Scanner

ta adrenergici, care interferează sinergismul tireocatecolic, constituie o metodă terapeutică eficace. Se administrează propranololul, 4o mg (4 cp/zi) sau 2 mg i.v. sub controlul EKG. In perioada critică, se adaugă hemisuccinatul de hidrocortizon,15o-3oo mg/zi, clordelazină, diazepam, fenobarbital. Se poate administra iodura de sodiu, 1-2 g în perfuzie lentă, sau soluţie lugol, 5 picături per os, la 4 ore. De asemenea, se efectuează rehidratare cu ser glucozat 5% şi clorurat 8,5°/oo, aport de potasiu, antiemetizante şi antidiareice.

G U Ş A

Guşa simplă "netoxică" (sporadică sau endemică) se caracterizează printr-o hipertrofie şi hiperplazie a glandei tiroide, consecutivă unei secreţii crescute de hormon tireotrop, secundară unui deficit latent hormonal tiroidian. Această hipertrofie de necesitate apare pentru a menţine secreţia glandei la nivel eutiroidian.Cînd boala atinge un număr important de persoane într-o anumită regiune, este denumită endemică. Milcu a propus termenul de distrofie endemică tireopată (DET), ţinînd cont de factorul de gravitate, de marea extindere geografică şi de interesarea glandei tiroide. In formele uşoare, boala se manifestă îndeosebi la nivelul tiroidei, în formele grave, apar tulburări ale sistemului nervos şi endocrin. In funcţie de gravitate, Milcu împarte DET în 3 forme clinice : oligosimptomatică (gradul I), endocrinopată (gradul II) şi neuropată (gradul III).

Simptomatologie. Local, la inspecţia şi palparea regiunii anterioare a gîtului, se constată prezenţa şi unele caractere privind volumul, consistenţa, suprafaţa, mobilitatea şi sensibilitatea guşii.

In funcţie de volum, guşa poate fi mică, medie, mare, voluminoasă şi gigantă. Pentru aprecierea volumului glandei, poate fi efectuată măsurătoarea circumferinţei gîtului. In funcţie de volum, guşa este notată după cum urmează :

Grup 0 :

- tiroidă nepalpabilă sau palpabilă, dar nu mai mare faţă de o tiroidă normală.

Grup 1 :

a) tiroidă net palpabilă, dar invizibilă cînd capul este ţinut în poziţie normală sau aplecat pe spate;

b) tiroidă palpabilă şi vizibilă, cînd capul este ţinut în poziţie normală sau aplecat posterior; în acest grup sînt incluse şi

Scanned with OKEN Scanner

persoanele care prezintă un nodul mic;

Grup 2 :

- tiroidă vizibilă, cînd capul este în poziţie normală;

Grup 3 :

- guşă vizibilă de la distanţă;

Grup 4 :

- guşă monstruoasă (enormă)

In funcţie de interesarea topografică a procesului hiperplazic, guşa poate fi lobară, totală şi istmică. După consistenţă, guşa se împarte în : moale, fermă, dură şi calcaroasă, iar după omogenitatea hiperplaziei, guşa poate fi difuză, nodulară şi mixtă.

In guşile mari apar tulburări de compresiune: disfagie, dispnee, tuse, disfonie, vasodilataţia vaselor gîtului etc. La examenul regional, se vor controla eventualele adenopatii submaxilare, carotidiene, trapeziene etc. La ascultaţie se pot percepe uneori sufluri, care traduc hipervascularizaţia glandei. Guşa eutiroidiană (simplă) nu se asociază cu tulburări funcţionale ale glandei tiroide.

Forma neuropată a distrofiei endemice se caracterizează prin leziuni distrofice ireversibile, de maximă gravitate, ce apar în diferite sisteme şi organe cu interesare profundă a sistemului nervos central. Guşa prezentă în 75% din cazuri se asociază cu semne clinice de hipotiroidie, cretinism, bîlbîială şi surdomutism, distrofii musculare, diferite grade de debilitate mintală, tulburări de creştere şi maturare sexuală. Asocierea guşei cu surdomutitatea congenitală este cunoscută sub denumirea de sindrom Vanghan Pendred (1896). In acest sindrom, se constată o tulburare în hormonogeneza tiroidiană, absenţa peroxidazei. Transmiterea bolii este de tip recesiv, autosomic.

Examene paraclinice. In guşă, PBI, BEI, T_3 şi T_4 sînt de regulă în limite normale. Iodocaptarea tiroidiană este normală sau intens crescută în guşile prin carenţă iodată şi în unele forme de enzimopatie tiroidiană. Scintigrama tiroidiană delimitează teritoriile active de cele inactive. Dozarea radioimunologică a TSH arată de regulă valori crescute. Puncţia tiroidiană uneori necesară permite precizarea naturii chistului (seros, hematic etc.) sau a nodului, iar la examenul radiologic apreciază limita inferioară a unor guşi plonjate sau endotoracice.

Etiologie. DET este una din cele mai răspîndite afecţiuni endocrine. Ea reprezintă 6% din populaţia globului, predominînd la

sexul feminin. Frecvenţa sa creşte la pubertate, în timpul sarcinii şi la menopauză. Incidenţa nodulului tiroidian solitar este apreciată la 5% din populaţie. Un nodul unic rece este în 30% din cazuri un neoplasm tiroidian.

Numeroase cauze au căutat să explice apariţia guşei. Milcu împarte factorii etiologici ai guşei în factori determinanţi, adjuvanţi, biologic predispozanţi şi factori genetici.

Dintre cauzele determinante, cel mai incriminant factor este carenţa de iod din regiunile endemice. Ingestia zilnică de iod pentru o persoană din regiunile endemice este sub 50 µg, în timp ce nevoia zilnică pentru ca să nu apară guşa este de 150 µg iod. Anumite caractere particulare ale solului sau apei constituie factori adjuvanţi. Astfel, unele impurităţi (urocromul), microorganisme sau substanţe radioactive, ca şi modificarea unor microelemente (bogăţie în sulf) pot provoca apariţia guşei. Ca factori biologici predispozanţi, menţionăm sexul feminin, vîrsta, sarcinile repetate, traumele psihice, bolile infecţioase etc. Condiţiile precare economice şi sociale influenţează gravitatea endemiei. In apariţia guşei endemice, alături de factorii mezologici intervin şi factori individuali. Nu toate subiectele care trăiesc în zone endemice fac guşă, iar cei care o fac prezintă diferite forme de gravitate. Se consideră că la indivizii cu guşă preexistă o perturbare a autoreglării tiroidiene, determinată genetic. In guşile prin tulburări de hormonogeneză tiroidiană, factorii ereditari au fost dovediţi, începînd cu lucrările lui Stambury din 1950. Anomalia se transmite în mod recesiv autosomic.

<u>Patogenie</u>. In raport cu dereglarea hipotalamohipofizară, pe axa tiroidiană distingem mai multe condiţii de realizare a guşei.

1. Hipertonia cronică a centrilor hipotalamici.

Greer în 1952, constată că administrarea propiltiuracilului provoacă guşă la animale normale, dar nu şi la cele cu leziuni hipotalamice cu tot efectul guşogen al preparatului. Sensibilitatea hipofizei la TRH depinde însă de concentraţia hormonilor tiroidieni liberi plasmatici. Ori de cîte ori se produce o diminuare a iodotironinelor, TRH eliberează TSH care măreşte compensator glanda tiroidă.

2. Hipertonia cronică a hipofizei

Nu există guşă fără hipersecreţie de TSH. Animalele hipofizectomizate nu fac guşă.

3. Secreţia deficitară (latentă) în hormoni tiroidieni.

Glanda tiroidă nu poate să răspundă cerinţelor periferice din

din diferite cauze :

a) lipsă de materie primă;

b) prezenţa unor substanţe care împiedică sinteza hormonilor tiroidieni;

c) deficit enzimatic tiroidian.

a) In prima eventualitate, lipsa materiei prime, a iodului sau a substratului proteic, provoacă în cele mai multe cazuri guşa. Carenţa de iod poate fi rezultatul unui aport insuficient, a unui consum exagerat de iod (sarcină, alaptare, pubertate, stări febrile) sau a unui deficit de utilizare a iodului. Insuficienţa aportului de iod poate fi de natură exogenă sau endogenă. Regimul sărac în proteine constituie şi el un factor ce intervine în apariţia guşei (Milcu).

b) Secreţia inadecvată de hormoni tiroidieni poate rezulta şi în prezenţa unor substanţe care împiedică sinteza hormonilor tiroidieni. Guşa apare după ingerare de substanţe antitiroidiene naturale ca: 15-vinyl-2-thio-oxazolidona (goitrina), care se găseşte în varză, alune, conopidă, sfeclă, ridichi, migdale etc. Incă în 1928 Chesnay, Glawson şi Webster au notat la iepuri apariţia unei guşi secundare ingestiei de varză. Cele mai cunoscute substanţe guşogene sînt tioglucozidele şi glucozidele cianogene. Aceste substanţe fie că inhibă intrarea iodului în glandă (glucozidele cianogene), fie că interferează biosinteha hormonală - transformarea iodurei în iod organic (tioglucozide). Produse medicamentoase ca antitiroidienele de sinteză, litium, fenilbutazona, hidantoina, PAS etc. sînt de asemenea guşogene.

c) Anumite deficienţe enzimatice pot să provoace guşa. In aceste cazuri, cu toată captarea rapidă a iodului de către glanda tiroidă, cantitatea de iod hormonal rămîne redusă. Eliminarea rapidă a iodului arată că este vorba de un deficit în oxidarea intratiroidiană a iodurii, sau un defect de cuplare a iodotirozinelor în iodotironine. De asemenea, la bolnavii cu guşă, a fost semnalată carenţa în deiodază şi protează. Anomaliile enzimatice pot fi determinate şi genetic, avînd adesea un caracter familial. Au fost descrise mai multe tipuri de enzimopatii congenitale :

- Tip I - defect de captare a iodului (scăderea hormonilor tiroidieni plasmatici);
- Tip II - defect de oxidare a iodurii în iod prin deficit de peroxidază (pozitivitatea testului la tiocianat sau perclorat de K);
- Tip III - defect de cuplare a iodotirozinelor în iodotironine

Scanned with OKEN Scanner

(captare crescută a ^{131}I asociată scăderii plasmatice a T_4 şi T_3);
- Tip IV - defect în eliberarea hormonilor tiroidieni;
- Tip V - deficit în deiodază (lipsa deiodării T_2 marcată).

4. Menţinerea cronică a nivelului scăzut al oxidaţilor la periferie determină secundar hipertrofie tiroidiană. Estrogenii, contraceptivele măresc cantitatea de TBG, globulină care va fixa în exces hormoni tiroidieni, determinînd o scădere a fracţiei hormonale libere, care fiziologic frînează TSH.

In concluzie, realizarea oricărei cauze menţionate declanşează o hipertonie hipotalamo-hipofizară pe axă tireotropă, care determină o hipertrofie reacţională de necesitate pentru a menţine secreţia hormonală tiroidiană.

In procesul de nodularizare a guşei au fost incriminaţi următorii factori:
- sensibilitatea inegală a diferiţilor lobuli tiroidieni faţă de TSH;
- variabilitatea în eliberarea cantitativă a TSH;
- inegalitatea vascularizaţiei în parenchimul tiroidian.

Patogenia formei neuropate s-ar explica prin intervenţia factorilor guşogeni asupra structurilor embrionare şi în deosebi asupra sistemului nervos.

Histopatologie. Procesul guşogen parcurge un ciclu evolutiv. In stadiul incipient sub stimulare permanentă centrală, glanda tiroidă suferă un proces hipertrofic şi hiperplazie cu formarea de noi foliculi, îngroşarea epiteliului ce căptuşeşte foliculii şi reducerea paralelă a coloidului. Aspectul histopatologic este de guşă parenchimatoasă difuză, microfoliculară. Conţinutul în iod al glandei pe gram de ţesut se reduce de la 4oo gama la 5o gama. In perioadele de stimulare centrală atenuată, apare guşa coloidă, macrofoliculară prin distensia şi confluerea foliculilor şi aplatizarea tireocitelor. Frecvent însă, guşile au un caracter mixt. In carenţă iodică prelungită apar modificări scleroase, inflamatorii, citoliză, care sfîrşesc prin formarea unei guşi nodulochistice.

Tratamentul. Existenţa unei legături între carenţa de iod şi hipertrofia tiroidiană i-au determinat pe Marine şi Qimball să folosească iodul în profilaxia guşei. In acest scop, a fost adăugat iodul în alimentarea populaţiei din regiunile endemice. Au fost propuse diferite procedee de vehiculare a iodului. Meritul de a adăuga iodul în sare îi aparţine lui Wagner von Jauregg şi lui Boussingault. Se preferă ionul de potasiu întrucît este mai puţin higroscopic. Pentru acoperi-

Scanned with OKEN Scanner

rea nevoilor zilnice în iod, s-a calculat că este suficientă adăugarea a 2o mg IK/kg de sare. Consumul unui gram aduce un aport de 20 gama iod. OMS recomandă iodatul de potasiu (KIO_3) care este mai stabil şi mai bine tolerat de organism. Sarea iodată se păstrează la întuneric, în pungi impermeabile, pentru a o proteja de umiditate. Profilaxia iodată se introduce în zonele unde incidenţa guşei de grup 1 b este de peste 5%, la şcolari şi adolescenţi, şi de grup 1 a de peste 30% la populaţia adultă. Recent, este folosit în scop profilactic uleiul iodat. Sub această formă, iodul etilat în ulei de mac,care conţine 475 mg iod/ml (37% în greutate), se injectează i.m. la 3-5 ani odată 1 ml la întreaga populaţie, cu excepţia copiilor sub 1 an, care primesc numai 0,5 ml. Alt mijloc de administrare profilactică a iodului în zone endemice limitate îl constituie tabletele de 1 mg. IK care se dau odată săptămînal, jumătate comprimat pînă la vîrsta de 7 ani, 1 comprimat peste 7 ani şi 2 comprimate la femeile gravide şi cele care alăptează.

Tratamentul curativ se aplică în guşile evolutive. Rezultate apreciabile se obţin prin hormoni tiroidieni, care calmează hipersecreţia de TRH-TSH. In acest scop, se administrează T_3 (tiroton) în doză de 50 µg/zi sau T_4 (tiroxină) 100 µg/zi, sau tiroidă uscată (tiroidă) 75 mg/zi. Majoritatea autorilor preferă în prezent asocierea L-T_4 şi L-T_3, întrucît T_3 singur are un efect de scurtă durată. Aplicarea acestui tratament se face minimum un an de zile. In forma neuropată se aplică tratamentul cu TRIAC în doze masive, administrate perioade limitate.

Tratamentul chirurgical este indicat în guşile vechi, scleroase, nodulare, pentru înlăturarea tulburărilor mecanice de compresiune sau în scop profilactic, împotriva unor eventuale malignizări.Pentru a preveni o recidivă, este necesară continuarea permanentă, postoperator a tratamentului de substituţie cu hormoni tiroidieni.

T I R O I D I T E L E

a) <u>Tiroidita subacută sau acută nesupurativă</u> a fost individualizată în 1904 de De Quervain. Boala afectează preferenţial sexul feminin (80% din cazuri sînt femei în vîrstă de 25-5o de ani), fiind în 43% din cazuri (Lindsay) secundară infecţiilor căilor aeriene superioare sau unei stări gripale.

Clinic se manifestă prin dureri care iradiază spre faringe şi

Scanned with OKEN Scanner

urechi, jenă în deglutiţie şi tumefierea glandei tiroide. La palpare, tiroida este dură, rareori constatîndu-se prezenţa unui nodul. In primul stadiu de boală (50% din cazuri), îmbracă un aspect de tireotoxicoză, secundară eliberării în exces a hormonilor tiroidieni. După o scurtă perioadă (1-2 luni) dezechilibrul hipermetabolic dispare şi bolnavul revine la stadiul iniţial, de eutiroidie, care se poate însă continua cu fenomene de hipotiroidie, ce dispar spontan după aproximativ 6 luni de evoluţie.

Examenul paraclinic evidenţiază leucocitoză cu polinucleoză moderată, VSH intens crescut şi hiper-alfa$_2$ şi betaglobulinemie.

In stadiul de tireotoxicoză, T_3, T_4 şi PBI sînt crescute, dar iodocaptarea tiroidiană nu depăşeşte 20%, iar imaginea caracteristică de "fluture" tiroidian este absentă pe scintigramă. Activitatea TSH este deprimată. In această etapă, pot fi decelaţi, la titruri scăzute, anticorpi antitiroidieni. Funcţia biopsică a tiroidei evidenţiază un proces de necroză acută a epiteliului vezicular, cu descuamaţii celulare în lumenul folicular. Foliculii par dilataţi, cu prezenţa unor veritabile granuloame de histiocite şi celule gigante ce sugerează aspectul de microabces, dar fără supuraţie veritabilă, asociat unui grad discret de fibrozare.

Etiologia bolii este mult discutată. Prezenţa asteniei marcate însoţită de mialgii şi stare febrilă ar putea fi datorate unui virus specific, cu tropism tiroidian.

Tratamentul este nespecific, simptomatic. In formele uşoare de boală se aplică terapia antiinflamatoare, cu aspirină, fenilbutazonă şi indometacin. In formele severe se administrează prednison 30-40 mg/zi, timp de 4-6 săptămîni. De regulă, după cîteva ore de la administrarea produsului, durerea şi tumefacţia glandei tiroide dispar, starea generală se ameliorează şi VSH revine, lent, la normal. Recăderi pot surveni în primele 6 luni de la debutul bolii. In aceste cazuri se reaplică terapia cortizonică în doze mai mari şi pentru o perioadă de timp mai îndelungată. Este strict contraindicată intervenţia operatorie.

b) <u>Tiroidita limfocitară cronică Hashimoto</u> sau struma limfomatoasă, considerată ca expresie tipică a unei autoagresiuni imunitare, îmbracă aspecte clinice polimorfe şi poate mima aproape orice sindrom din patologia tiroidiană. Modificările funcţionale tiroidiene reflectă evoluţia procesului inflamator de la hipertiroidie trecătoare, explicată prin eliberarea în circulaţie de T_3 şi T_4, pînă

la insuficienţă tiroidiană finală, datorată distrugerii glandei tiroide. In 90% din cazuri boala se întîlneşte la femei adulte şi aproximativ 50% din cazuri evoluează spre "ciroză tiroidiană".

Clinic, se constată hipertrofia glandei tiroide care poate uneori obstrua căile aeriene. Această hipertrofie se diferenţiază greu de o guşă banală. La palparea glandei senzaţia este "de cauciuc". In rare cazuri, se semnalează, local, semne inflamatorii. VSH este moderat mărită şi gamaglobulinele crescute. TSH este crescut, captarea radioiodului este în limite normale dar, în funcţie de stadiul evolutiv, sînt notate foarte mari variaţii. De asemenea, scintigrama are un aspect heterogen, cu zone hipercaptoare şi mai rar, aspectul de microadenom unic autonom. Testul cu TSH nu creşte iodocaptarea tiroidiană. Se constată mărirea PBI, comparativ cu cea a BEI, ca rezultat al iodoproteinelor anormale eliberate în circulaţie. Poolul intratiroidian iodic este diminuat. Diagnosticul este confirmat prin punerea în evidenţă a anticorpilor antitiroidieni la titruri ridicate. Puncţia biopsică a tiroidei pune în evidenţă prezenţa limfocitelor mici, a histiocitelor, a plasmocitelor, a celulelor oncocitare (oxifile), a foliculilor limfoizi cu centrii germinativi şi a fibrozei secundare.

Prezenţa anticorpilor antitiroidieni, a infiltraţiei limfoplasmocitare tiroidiene, izolarea şi identificarea autoantigenilor specifici, asocierea frecventă cu alte boli autoimune endocrine sau neendocrine, imunodeficienţa în IgA şi creşterea limfocitelor T, sînt argumentele majore care permit atribuirea unei patogenii autoimunitare în tiroidita Hashimoto. Prezenţa antigenului HLA-B8 conferă o predispoziţie particulară pentru apariţia şi evoluţia tiroiditei Hashimoto.

In forma sa tipică, tiroidita limfocitară cronică cedează la opoterapie îndelungată (extract tiroidian o,lo g/zi sau tiroxină 1 mg/zi). Netratată, evoluează de regulă spre insuficienţă tiroidiană. Tiroidectomia grăbeşte evoluţia spre mixedem.

c) <u>Tiroidita cronică invazivă fibroasă (Riedl)</u> este o afecţiune rară, caracterizată printr-o fibroză proliferativă, care atinge atît tiroida cît şi structurile cervicale învecinate. Tabloul clinic este dominat de creşterea rapidă a glandei tiroide, care determină tulburări severe de compresiune. De regulă, o bună parte din evoluţie, bolnavii sînt eutiroidieni, în stadiul final instalîndu-se hipotiroidia. Captarea iodului radioactiv este scăzută în zona

Scanned with OKEN Scanner

fibrozată; scintigrama are aspect heterogen. Nivelul plasmatic al hormonilor tiroidieni este normal sau scăzut. Se indică tratament chirurgical urmat de opoterapie tiroidiană.

d) Tiroidita supurativă acută apare în cursul unei pneumonii, febre tifoide, rujeolei etc. In rare cazuri poate fistuliza. Tabloul clinic este caracteristic unei infecţii acute. Captarea ^{131}I este normală sau scăzută, iar valorile serice ale hormonilor sînt, de regulă, normale. Semnele generale şi locale de infecţie acută permit precizarea diagnosticului. Complicaţiile pe plan funcţional sînt minime. Migrarea puroiului în zona cervicală, mediastinală sau pleurală este o complicaţie rară dar posibilă.

e) Tiroiditele cronice specifice (extrem de rare în prezent) pot fi produse de tuberculoză, sifilis, infecţii fungice etc. Manifestările sînt atenuate. De regulă, boala este diagnosticată histopatologic în cursul intervenţiilor chirurgicale pe glanda tiroidă.

TUMORILE GLANDEI TIROIDE

I. Tumorile tiroidiene maligne reprezintă 1% din totalul cancerelor. Ele apar mai frecvent între 4o şi 6o de ani, cu predominenţă la sexul feminin. In grupul tumorilor maligne se încadrează : carcinomul papilar pur sau mixt (asociat cu cel folicular), carcinomul folicular pur, cu celule clare sau celule oxifile (Hürthle), carcinomul medular, carcinomul nediferenţiat, anaplazic (cu celule mici sau gigante), carcinomul epidermoid, limfomul malign, sarcomul şi tumorile secundare.

a) Carcinomul papilar este cea mai frecventă tumoră malignă a glandei tiroide. Clinic, aspectul este de formaţie nodulară sau multinodulară, de consistenţă dură care se dezvoltă şi evoluează rapid, dînd metastaze în ganglionii cervicali. Histologic, se caracterizează prin vegetaţii papilare formate din celule epiteliale cu nucleu mare, cu numeroase mitocondrii şi lizozomi şi cu dezvoltarea marcată a ergastoplasmei. In carcinom uneori se constată calcificări, vizibile radiologic. De regulă, tumorile captează ^{131}I.

b) Carcinomul vezicular determină o hipertrofie mai accentuată a glandei tiroide care dă metastaze la distanţă (osoase, pulmonare). Histologic, se constată focare circumscrise de vezicule umplute cu coloid, cu rare mitoze, fără criterii evidente de malignitate. Unii autori îl denumesc adenom "metastazant", metastazele putînd se-

creta hormoni tiroidieni, uneori în cantităţi crescute. Scintigrama tiroidiană cu ^{131}I evidenţiază zone afixatoare sau hipocaptoare. Termografia (noduli hipertermici) şi echografia (noduli acustic plini) pot sugera prezenţa unui cancer tiroidian.

c) Carcinomul medular a fost individualizat din grupa tumorilor nediferenţiate în 1959, de Hazard şi col. Demonstrarea originii embriogenetice aparţine lui Williams, care a arătat că punctul de plecare a acestor tumori se găseşte în celulele parafoliculare (celule care secretă fiziologic calcitonina şi provin din creasta neurală). Particularitatea lor constă în faptul că pot coexista la acelaşi subiect cu alte poliadenomatoze sau polioncoze. Cancerul medular al tiroidei are un potenţial secretor şi poate elabora pe lîngă calcitonină şi alte produse (histamină, serotonină, catecolamine, ACTH), unele dotate cu activitate hormonală. Tumorile asociate au de asemanea capacitatea de a secreta calcitonină sau alţi hormoni. Cel mai frecvent se asociază cu feocromocitomul, în cadrul sindromului Sipple. Aceste tumori sînt incluse în sistemul APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylase), care au origine comună embriologică (Pearse). Coexistenţa cu alte poliadenomatoze este o particularitate a formei famililae (caracter dominat autosomal) de cancer medular. In formele sporadice semnele sînt limitate la prezenţa unui nodul de regulă, acaptor, asociat, în unele aczuri, cu prezenţa unei diarei motorii datorată hipersecreţiei prostaglandinei E de către tumoră. Hipocalcemia şi hiperfosforemia sînt excepţional de rar întîlnite în cancerul medular tiroidian, valorile lor fiind menţinute în limite normale prin hipersecreţia reacţională de parathormon, care poate merge pînă la apariţia unui adenom paratiroidian. Carcinomul medular creşte lent şi metastazează tardiv. Pentru stabilirea diagnosticului se dozează calcitonina plasmatică după stimularea prin încărcare calcică, alcool, administrare de glucagon sau pentagastrină. Histopatologic, aceste tumori se caracterizează prin noduli plini cu celule epiteliale polimorfe dezordonat aranjate, înconjurate de ţesut conjunctiv şi o substanţă slab acidofilă, care este pusă în evidenţă prin coloranţi pentru amiloid (roşul de Congo).

d) Cancerul tiroidian anaplazic nediferenţiat apare mai frecvent la vîrstnici, se caracterizează prin hipertrofie rapidă a glandei tiroide, care determină compresiuni de vecinătate (disfagie, tuse iritativă, crize de sufocări). Dă metastaze ganglionare regionale şi la distanţă (osoase, pulmonare). Aspectul histologic este extrem de

Scanned with OKEN Scanner

heterogen, fără structură foliculară.

In tumorile tiroidiene maligne se recomandă tiroidectomia totală. Postoperator în tumorile diferenţiate (care fixează ^{131}I) pentru distrugerea completă a ţesuturilor active, la 3o-45 zile de la intervenţia operatorie se administrează 15o-2oo mC iod radioactiv. După două luni se efectuează un recontrol clinic şi radiologic cu eventuala repetare a radioiodoterapiei. In tumorile maligne nediferenţiate post-operator se efectuează radioterapie. In ambele cazuri se asociază pentru blocarea secreţiei TRH-TSH pînă la 2o cg extract de tiroidă sau loo-15o µg T_3.

II. Tumorile tiroidiene benigne cuprind adenomul foliculer, adenomul papilar, adenomul atipic şi teratomul.

Adenoamele tiroidiene sînt întîlnite la 5% din populaţie, afectînd preferenţial sexul feminin. De regulă, nodulul este descoperit întîmplător. Apariţia adenomului poate fi, uneori, brutală.

La examenul local se va investiga volumul, sediul, consistenţa, sensibilitatea şi eventualele tulburări de compresiune (dispnee, disfagie, disfonie). De asemenea, se vor cerceta întotdeauna ganglionii regionali. Examenul paraclinic esenţial este scintigrama tiroidiană, care decelează un nodul toxic (autonom, cald sau nodul rece, care apare ca o lacună în interiorul glandei tiroide).

Consideraţiile cu privire la patogenia şi tratamentul tumorilor tiroidiene benigne sînt expuse în capitolele "Guşa endemică" şi "Hipertiroidia".

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV

PARATIROIDA

Generalităţi privind metabolismul calcic. Calciul, cel mai abundent component al scheletului, îndeplineşte multiple funcţii metabolice : modifică funcţia de transport a membranelor celulare, transmisia ionilor prin membranele organitelor intracelulare, influenţează eliberarea transmiţătorilor neurochimici la nivelul joncţiunilor sinaptice, sinteza, secreţia şi efectele metabolice ale hormonilor proteici, eliberarea şi activarea enzimelor intra- şi extracelulare, secreţia sucului gastric, lactaţia, mecanismul de concentrare renal, contracţia musculară, coagularea sîngelui.

Repartiţia calciului. Organismul unui adult conţine aproximativ 1100 g de calciu. Din acesta 99% se găseşte la nivelul scheletului şi dinţilor şi 1% în lichidele intravasculare, interstiţiale şi intracelulare. Se descriu 2 circuite metabolice ale calciului: un pool neschimbabil (imensa majoritate a calciului din organism) şi un pool schimbabil (reprezentînd o cantitate de circa 6-7 g). Activităţile metabolice continui sînt asigurate de calciul din pool-ul schimbabil.

Calciul seric, cu o valoare normală de 9,8 mg% (5mEq/l) se găseşte sub mai multe forme : calciu difuzibil sau ultrafiltrabil - 60,5% (cuprinzînd la rîndul său calciul ionizat - 5,7% şi calciul complexat - 0,5 - 1 mg%) şi calciul legat de proteine - 39,5% . Calciul seric are o mare constanţă, asigurată de factorii reglatori. La indivizii sănătoşi nu există o fluctuaţie diurnă mai mare de ± 3%.

Reglarea metabolismului calcic. Necesităţile zilnice de calciu sînt de 500-1000 mg pe zi la adult, 1000-1500 mg în perioada de creştere şi în sarcină şi cel puţin 1500 mg în perioada de alăptare. Menţinerea unei calcemii normale şi a unei proporţii echilibrate între diversele sale fracţii se realizează prin intervenţia unor factori fizico-chimici (fosfor, magneziu, acid citric, echilibru acido-bazic, etc.), tisulari (intestin, rinichi, os), vitaminici şi hormonali.

Vitaminele D sînt un grup de compuşi care afectează transportul calciului în celulele gastro-intestinale, osoase, renale. Cele 2 vitamine naturale sînt cholecalciferolul (D_3) şi ergocalci-

Scanned with OKEN Scanner

ferolul (D_2). Cholecalciferolul este obţinut din rezervele endogene dermale de 7-dehidrocolesterol prin iradiere ultravioletă. Ergocalciferolul este produs prin iradierea ergosterolului, un sterol al plantelor. Cholecalciferolul ajuns la nivelul ficatului este hidroxilat la carbonul 25 pentru a da 25-hidroxicholecalciferol ($25OHD_3$), metabolit cu o activitate metabolică de mai multe ori mai mare decît a precursorului său. $25OHD_3$ este transportat la nivelul rinichiului, unde suferă la rîndul său o nouă hidroxilare la carbonul 1, dînd naştere la 1,25 dihidroxicholecalciferol ($1,25(OH)_2D_3$), forma biologic activă a vitaminei D_3. In organism mai sînt sintetizate $24,25(OH)_2D_3$ şi $25,26(OH)_2D_3$. Mai mulţi analogi ai cholecalciferolului sînt biologic activi : dihidrotahysterolul, 1-alfa-OH-D_3 sintetic, isotahysterolul, 25 hidroxiisotahysterolul, configuraţia 5-6 trans a cholecalciferolului. Aceşti compuşi sînt de importanţă clinică, fiind mai ieftini decît $1,25(OH)_2D_3$.

$1,25(OH)_2D_3$ creşte absorbţia calciului şi fosforului în intestinul subţire, stimulează rezorbţia calciului din os, creşte rezorbţia tubulară de sodiu, fosfat şi calciu. La cele 3 nivele tisulare menţionate există o strînsă interacţiune între $1,25(OH)_2D_3$ şi hormonul paratiroidian (PTH), ambii concurînd la menţinerea homeostazei calcice.

<u>Hormonul paratiroidian (PTH)</u> uman este un polipeptid de 84 acizi aminaţi şi o greutate moleculară de 9.500. Activitatea biologică este legată de fragmentul amino-terminal 1-34, a cărui sinteză a fost realizată. Sinteza PTH se face din molecule mai mari. Pro-PTH-ul, precursor al PTH (greutatea moleculară 11.000) are 6 acizi aminaţi legaţi de structura de 84 acizi, menţionată, şi este sintetizat în microsomii glandelor paratiroide. Acesta este convertit rapid spre forma cu 84 acizi aminaţi cu ajutorul unei peptidaze. Pro-PTH este biologic mai puţin activ decît PTH nativ. S-a identificat recent şi un precursor al pro-PTH (pre-pro-PTH) cu o moleculă de 115 acizi aminaţi şi o greutate moleculară de 13.000.

La unele specii (bovine, de exemplu) s-a constatat că paratiroida sintetizează de asemenea o moleculă foarte mare (greutate moleculară 70.000), al cărei ritm de secreţie fluctuează cu cel al PTH. Semnificaţia sa nu este cunoscută. PTH este secretat la nivelul celulelor principale paratiroidiene. Celulele clare şi cele oxifile par de asemenea capabile să secrete hormonul.

In sîngele periferic hormonul este clivat în 2 fragmente:

unul inactiv, cu greutate moleculară de 6000, corespunzînd fragmentului carboxil terminal, şi altul biologic activ, cu greutate moleculară de 3000-4000, aminoterminal. Valoarea sangvină a hormonului este de 30-120 pg/ml determinat prin metodă radioimunologică. Principalul factor reglator este reprezentat de calcemie. Hipocalcemia îi stimulează sinteza şi secreţia, iar hipercalcemia le inhibă.

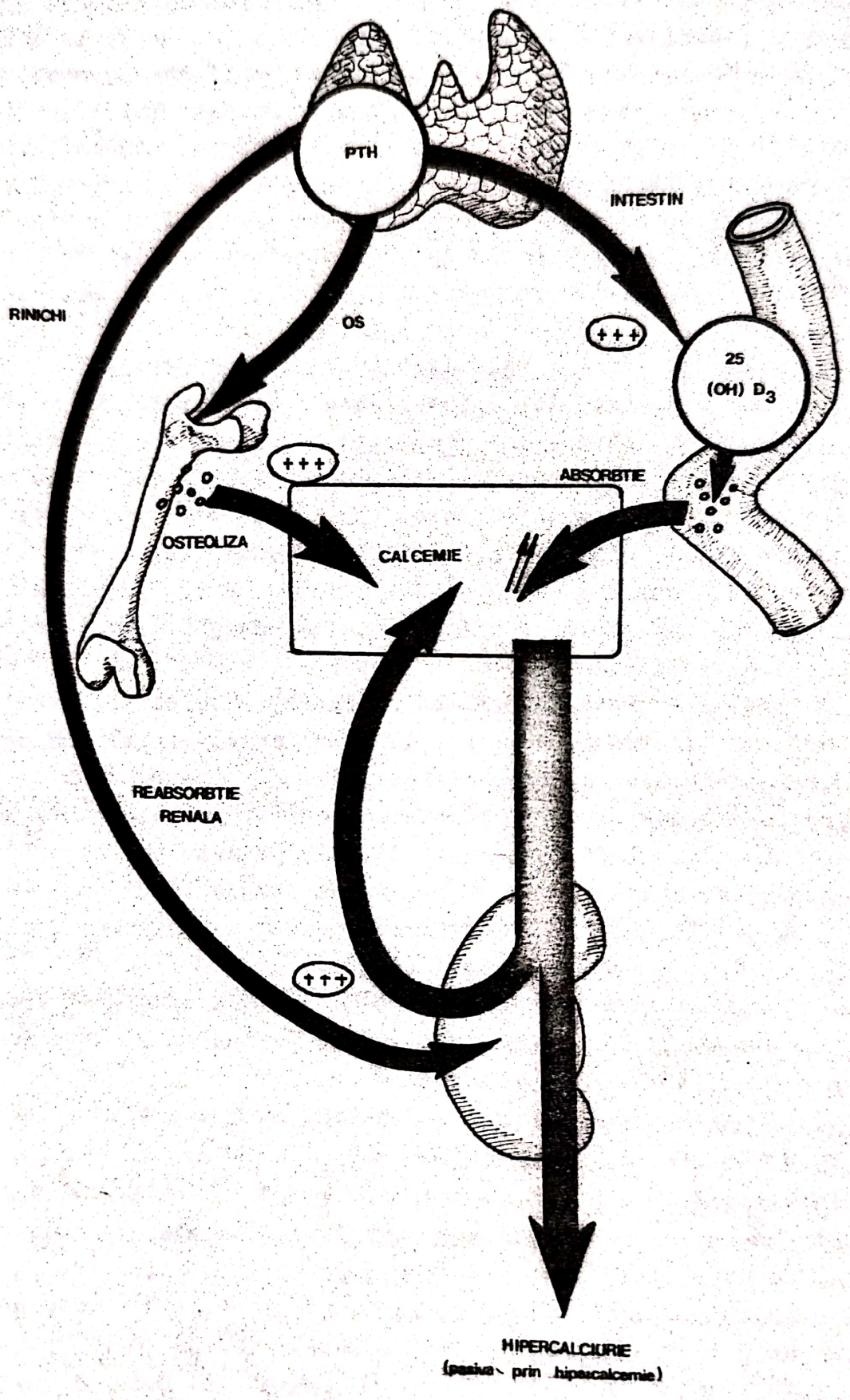
Alţi factori reglatori : magneziul (acţionează în acelaşi mod ca şi calciu), calcitonina şi catecolaminele (stimulează secreţia de PTH prin intermediul unei adenilciclaze situată în membrana celulară), 1-25$(OH)_2D_3$.

Acţiunile hormonului paratiroidian. PTH acţionează la nivel osos, intestinal şi renal. Acţiunea sa este mediată prin AMP ciclic. La nivelul osului PTH stimulează rezorbţia calciului neschimbabil în condiţiile unui aport normal de vitamină D. Creşte rezorbţia calciului scheletic prin stimularea osteolizei osteocitare şi a activităţii osteoclazice şi scăderea activităţii osteoblastelor. PTH distruge de asemenea matricea osoă, crescînd colagenuza. Induce astfel o excreţie urinară crescută de hidroxiprolină. Creşte cantitatea de acid citric la nivelul osului.

La nivelul rinichiului inhibă reabsorbţia calciului, fosfatului şi sodiului în tubul proximal. In tubul renal distal PTH creşte absorbţia calciului, magneziului, sodiului şi hidrogenului şi scade reabsorbţia potasiului. Prin aceste acţiuni se produce o creştere a clearancelui renal al fosfaţilor, sodiului, potasiului, bicarbonatului şi o scădere a clearanceului calciului, magneziului şi a ionilor de hidrogen. PTH creşte şi activitatea 25-OH-D-1-hidroxilazei, enzima implicată în sinteza 1,25$(OH)_2D_3$.

La nivelul tractusului gastrointestinal PTH creşte absorbţia calciului la subiectul cu rezerve adecvate de vitamină D. Este ineficient la subiectul vitamino-D deficient.

Calcitoninele sînt un grup de peptide hipocalcemiante derivate din celulele creştei neurale care migrează la om în tiroidă, unde se identifică ca celule parafoliculare "C". Calcitonina umană, ca şi a altor specii, conţine 32 aminoacizi. Activitatea biologică a calcitoninei umane este scăzută. Acţionează pe celulele osoase, intestinale şi renale. Scade calciul total, pe cel legat de proteine şi cel ionizat prin inhibiţia rezorbţiei osoase induse de PTH şi vitamina D. Calcitoninele cresc eliminarea urinară a fosfatului, calciului, sodiului şi magneziului. Inhibă conversia 25-OH-D_3 în 1-25



ACTIUNILE PARATHORMONULUI ASUPRA METABOLISMULUI CALCIULUI

Scanned with OKEN Scanner

$(OH)_2D_3$. In prezenţa vitaminei D şi într-o doză zisă "critică" inhibă absorbţia intestinală a calciului şi fosfatului. Nici rinichiul şi nici intestinul nu-s totuşi indispensabili pentru exercitarea efectului hipocalcemic al calcitoninei. Secreţia calcitoninei este stimulată de creşterea calciului ionizat. Hipocalcemia îi deprimă secreţia. Glucagonul intestinal şi gastrina îi stimulează eliberarea.

Schema lărgită a reglării metabolismului calcic cuprinde formele active ale vitaminei D, parathormonul şi calcitonina. Se pare că $1,25(OH)_2D_3$ ar reprezenta reglatorul principal al absorbţiei calciului şi fosforului la nivel intestinal, PTH ar controla excreţia calciului la nivel renal, iar calcitonina modulează ritmul lizei osoase (MacIntyre - 1978).

Efectul altor hormoni asupra metabolismului calcic:

- Glucocorticoizii inhibă anabolismul proteic şi formarea matricei scheletului. Antagonizează efectul vitaminei D pe absorbţia intestinală de calciu.

- Hormonii tiroidieni iodaţi influenţează matricea osoasă şi transferul calciului din ser în os. Scad absorbţia intestinală şi cresc eliminarea renală a calciului.

- Somatotropul produce hipercalciurie prin efect direct scheletal.

- Androgenii şi estrogenii determină bilanţ calcic pozitiv inhibînd rezorbţia scheletului. Ambii pot scădea concentraţia serică a calciului şi fosfatului.

VALORI NORMALE ALE UNOR PARAMETRI METABOLICI FOSFO-CALCICI :

- Calciul total : 9,5 - 1o,5 mg%ml (metoda complexometrică).

Prin metoda fotometrică cu flamă de emisie cifrele normale sînt puţin superioare acestora.

- Calciul ionic : 46,9% din calciul total.
- Fosfatemia : 3-4 mg% la adult şi 4-5 mg% la copil.
- Calciuria din 24 ore: 8o-25o mg/24h (medie 15o).
- Fosfaturia din 24 ore este strîns legată de regimul alimentar (reprezintă aproximativ 2/3 din fosforul ingerat).

Pentru un regim comportînd 1 g de fosfor pe zi, fosfaturia normală este de aproximativ 6oo mg/24h, exprimată în fosfor (unele laboratoare exprimă rezultatul în P_2O_5; în acest caz, acesta trebuie divizat prin 2,29 pentru a obţine cantitatea de fosfor).

Scanned with OKEN Scanner

- Clearance-ul fosforului : 8-1o ml/minut.
- TRP (valoarea de reabsorbţie a fosforului) : 87-95%.
- PTH (dozat radioimunologic) : 3o-12o pg/ml.
- Calcitonina : 5-5o pg/ml.
- $1,25(OH)_2D_3$ - o,o3-o,6 ng/ml.
- CAMP (AMP ciclic) : 1,o - 11,5 µM/l (micromolar) în urină; 17-33 nM/l (nanomolar) în plasmă la bărbaţi şi 11-27 nM/l la femeie.
- Hidroxiprolinuria : 16-4o mg/24 h.
- Fosfataza alcalină : 3-13 U.K.A. (2-5 U.B.).
- Magneziul plasmatic : 1,8 mg%.

Date sumare privind unele teste dinamice de explorare a metabolismului fosfo-calcic vor fi enunţate în capitolele tratînd patologia paratiroidiană.

HIPERPARATIROIDIA

Hiperparatiroidismul, caracterizat printr-o secreţie crescută de PTH se poate întîlni în 3 situaţii: primar, secundar (datorat hiperplaziei reactive a glandelor, ca rezultat al unei insuficienţe renale cronice, osteomalacii sau rahitism), terţiar (caracterizat prin autonomizarea funcţională paratiroidiană ce poate surveni ca stadiu evolutiv al unui hiperparatiroidism secundar).

Hiperparatiroidismul primar

Etiologie. Are drept cauze adenomul solitar sau multiplu, hiperplazia difuză paratiroidiană, carcinomul. Adenomul paratiroidian se asociază uneori cu adenoame ale altor glande endocrine (sindromul de adenomatoză endocrină multiplă). Este o afecţiune relativ frecventă, uneori rămînînd însă asimptomatică. In general se dă o frecvenţă de 1 la 4oo pînă la 1 la 2ooo de bolnavi. Este de 2 ori mai frecvent la femeie decît la bărbat. Este rară la copil, vîrful incidenţei situîndu-se în deceniile 5-7.

Simptomatologie. Semne datorate hipercalcemiei şi hipercalciuriei : anorexie, greţuri, vărsături, constipaţie, pierdere în greutate, cefalee, oboseală şi astenie musculară, polidipsie şi poliurie, manifestări nevrotiforme, modificări ale personalităţii, comă, convulsii; semne datorate calcificărilor viscerale : nefrocalcinoză, calculoză renală, depozite de calciu conjunctivale şi palpebrale, keratopatie în bandă; semne datorate rezorbţiei osoase : dureri şi

deformări osoase, fracturi "patologice", osteoblastoame; elemente rare : insuficienţă renală, ulcer peptic, sindrom Zollinger-Ellison, pancreatită acută, pancreatită cronică şi calculi pancreatici, tetanie la nou-născut (suferind o hiperparatiroidie la mamă), formaţiune tumorală cervicală, hiperuricemie, gută, sindrom de adenomatoză endocrină multiplă.

Modificări radiologice :-Modificări în oasele lungi : rezorbţie subperiostală (la nivelul falangelor, extremitatea distală a cubitusului, partea inferioară a gîtului femural, partea inferioară a treimii externe a clavicului : desen dantelat, cu aspect de "stîlp de lemn putred".-Demineralizare generalizată de grade diferite sau zone localizate de osteită fibroasă suprapuse pe rarefacţia generalizată. - Chistele osoase şi tumorile giganto-celulare pot avea dimensiuni variabile, uneori depăşind suprafaţa osoasă şi prezentîndu-se ca formaţiuni palpabile. Chistii îşi au sediul obişnuit în partea medulară centrală a diafazei oaselor lungi. Mai pot fi întîlniţi în metacarpiene, coaste, pelvis. Tumorile giganto-celulare au o structură septată, cu aspecte de fagure pe radiografie. Foarte rar se notează modificări osteosclerotice. Modificări craniene:eroziuni subperiostale, demineralizare generalizată, chiste osoase şi osteoblastoame. Mulţi pacienţi pot fi edentaţi. Cistele şi osteoblastoamele mandibulei pot reprezenta primul semn al hiperparatiroidismului. Leziuni similare se pot întîlni şi în alte oase ale feţii. Demineralizarea generalizată poate antrena o prăbuşire vertebrală. La nivelul pelvisului pot fi notate anomaliile descrise mai sus.

Tabloul biochimic cuprinde : hipercalcemie (criteriul major de diagmostic), calciurie pe 24 ore crescută, fosfatemie scăzută, hiperfosfaturie (persistentă sub un regim sărac în fosfaţi), fosfatază alcalină crescută, hidroxiprolinurie crescută, magneziu seric scăzut, $1,25(OH)_2D_3$ crescută.

Diagnostic. In faţa unei suspiciuni de hiperparatiroidism primar, explorările trebuie efectuate în 4 etape:

- stabilirea existenţei neîndoielnice a hipercalcemiei (1);
- excluderea altor cauze de hipercalcemie şi probare pe baze biochimice a hiperparatiroidismului primar (2);
- stabilirea naturii şi localizării leziunii paratiroidiene (3);
- cercetarea complicaţiilor şi asociaţiilor hiperparatiroidismului primar (4).

Scanned with OKEN Scanner

1. Calcemia se determină de multe ori, recoltarea sîngelui făcîndu-se dimineaţa pe nemîncate şi cu minimă compresie venoasă.

2. Se vor exclude alte cauze de hipercalcemie: sarcoidoza, carcinomul metastatic al osului, mielomatoza, carcinoame neafectînd osul, sindromul de lapte şi alcaline, intoxicaţia cu vitamină D, tireotoxicoza, boala Addison, hipercalcemia idiopatică a copilului, boala osoaă Paget. Examenul clinic atent poate orienta diagnosticul. Diverse teste specifice se practică pentru diagnostic diferenţial (test la glucocorticoizi, testul la diuretice tiozidice, studii radioizotopice etc.). Cel mai bun test pentru confirmarea diagnosticului de hiperparatiroidism primar îl reprezintă dozarea repetată a calcemiei. Dozarea PTH este utilă în formele fruste sau îndoielnice de boală. Dozarea AMP ciclic permite diferenţierea de hipercalcemiile de altă natură.

3. Stabilirea naturii şi localizării tumorii se face cu ajutorul mai multor tehnici: radiografie cervico-mediastinală (modificări traheale şi esofagiene prin compresiune), arteriografie selectivă, scintigrafia cu selenometianină marcată, termografia paratiroidiană, perfuzie peroperatorie cu albastru de toluidină care colorează elective paratiroidele, cateterizare venoasă selectivă şi radioimunodozare etajată a PTH.

4. Complicaţiile cele mai importante şi cele mai frecvente sînt cele renale. La peste 2/3 dintre pacienţii cu hiperparatiroidism primar se găsesc calculi renali. Uneori se constată hipertensiune arterială secundară. Mai mulţi factori contribuie la producerea leziunilor renale şi eventual a insuficienţei renale: depozitele de calciu, fibroza şi cicatricele în parenchimul renal, calculii din sistemul pielo-caliceal, uropatia obstructivă, infecţiile urinare, lipsa de răspuns tubular la hormonul antidiuretic. Cînd hiperparatiroidia şi insuficienţa renală coexistă, este adesea dificil şi chiar imposibil să se determine care este afecţiunea primară.

Tratament. Dacă hipercalcemia este majoră (14 mg%), se impune de urgenţă un tratament medical care va precede intervenţia chirurgicală. Se rehidratează bolnavul cu ser fiziologic, iar apoi se administrează furosemid i.v. 100 mg/oră, care va declanşa o diureză forţată cu fuga Na^+, K^+, Ca^{++} şi H_2O. Se va avea însă grijă să se compenseze din oră în oră pierderile hidroelectrolitice.

Chirurgia adenomului este simplă: se îndepărtează glanda.

Scanned with OKEN Scanner

Marea dificultate constă în a descoperi glanda adenomatoasă. Aproximativ 20% dintre explorări rămîn negative. Glandele afectate se pot găsi în loja timică, mediastin.

In caz de hiperplazie paratiroidiană, se face ablaţia a 3 paratiroideşi a unei părţi din cea de a 4-a.

In caz de cancer, se pune în plus problema unei posibile extensii loco-regionale, de care se va ţine totdeauna cont.

Imediat după intervenţie se pune de obicei problema reechilibrării unei hipoparatiroidii. Ulterior, se va supraveghea echilibrul fosfo-calcic (sînge şi urină) pentru a se diagnostica o eventuală recidivă sau survenirea unei hipoparatiroidii.

Hiperparatiroidismul secundar

Sindromul este definit ca o stare de hipersecreţie de parathormon cu rol compensator. Se constată o hiperplazie generalizată a celor 4 paratiroide. Frecvenţa sa este mare, reprezentînd o sumă a cauzelor.

Etiologie:insuficienţă renală cronică (IRC), osteomalacia, rahitismul.

Tablou biochimic: calcemia este de obicei scăzută, dar poate fi normală. In IRC fosfatemia este crescută; cînd se asociază insensibilitatea la vitamină D, cifrele pot fi scăzute sau normale. In osteomalacie şi rahitism fosfatemia este scăzută. Absorbţia intestinală a calciului este scăzută în contrast cu hiperparatiroidismul primar.

Tabloul radiologic nu se deosebeşte de cel din forma primară. Se întîlnesc în plus aspectele tipice ale osteomalaciei şi rahitismului. In insuficienţa renală cronică coexistă elemente de hiperparatiroidism, osteomalacie şi osteoscleroză.

Diagnosticul între forma primară şi secundară de hiperparatiroidism este dificil, uneori imposibil. Afectarea renală, cu consecinţele sale biochimice se poate observa în hiperparatiroidismul primar produs de un adenom. In acest caz apare hiperplazia secundară a glandelor normale. Un tablou de IRC asociat cu hipocalcemie considerabilă şi semne radiologice de hiperparatiroidie poate fi interpretat ca o hiperplazie glandulară secundară. În acest caz nu se indică paratiroidectomia. Dacă IRC se asociază cu hipercalcemie, se va suspecta un adenom autonom.Explorarea chirurgicală cervicală este justificată. Hemodializa unui bolnav cu IRC poate ameliora tabloul osos, constituind un element de diagnostic diferenţial.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperparatiroidismul terţiar

Uneori un hiperparatiroidism secundar poate evolua, hiperplazia simplă ducînd la formarea unui adenom cu funcţie autonomă şi simptomatologie tipică de hiperparatiroidism primar. Afecţiunea poate fi suspectată la orice bolnav cu malabsorbţie sau IRC, la care apare o hipercalcemie. Apare adesea după transplante renale.

La majoritatea bolnavilor se constată semne radiologice şi histologice de osteomalacie şi de osteită fibroasă chistică.

Tratamentul chirurgical este indispensabil.

HIPOPARATIROIDIA

Este o afecţiune rară.

Etiologie: traumatică (după tiroidectomie, cu paratiroidectomie voluntară sau involuntară, necroză vasculară), iradiere (tratament cu radioiod pentru Basedow), prin inhibiţie funcţională (insuficienţa paratiroidiană a nou-născutului a cărui mamă era hipercalcemică), congenitală (lipsă de dezvoltare a paratiroidelor), idiopatică.

Simptomatologie. Se poate nota un atac de tetanie (contracţii tonice ale diferitelor grupe musculare, "mînă de mamoş", laringospasm, bronhospasm, fenomen Raymond, forme vasculare) sau afecţiunea este latentă, necesitînd efectuarea unor manevre pentru stabilirea diagnosticului.

Manevre clinice diagnostice :

- semnul Chwostek - contracţia comisurii bucale, a nării şi orbicularului pleoapelor la percuţia subzigomatică, la jumătatea distanţei între comisura bucală şi ureche (3 grade de intensitate);
- semnul Trousseau: spasm carpal prin compresie ischemică la nivelul braţului (poate fi sensibilizat prin hiperventilaţie).

Explorarea electrică :

- E.m.g. : apar dublete, multiplete, ritmul de repetiţie fiind anarhic;
- Ecg : arată modificări hipocalcemice (prelungirea intervalului QT prin alungirea segmentului ST, uneori unda T foarte scurtă);
- EEG : se notează unde lente, izolate sau în serie, apărînd mai ales în hiperpnee. In timpul atacurilor tetanice se întîlnesc potenţiale spastice, adesea cu localizare circumscrisă.Atacurile epileptice pot fi un semn al tetaniei şi este imposibil a se diferenţia între această manifestare şi formele mai comune de epilepsie atît pe baze clinice cît şi e.e.g.

Explorări radiologice :

Se pot observa calcificări ale ţesuturilor moi, în special calcificări vasculare intracerebrale, la nivelul nucleilor cenuşii centrali şi nucleilor dinţaţi ai cerebelului şi mai rar în cortexul cerebral şi cerebelos şi centrul oval ("maladia Fahr").

Modificări dentare. Dacă hipoparatiroidismul apare în timpul dezvoltării, pot apare modificări ale smalţului dentar. Dinţii prezintă şanţuri transversale, cu hipoplazie sau lipsuri ale smalţului. Intregul proces de creştere şi dezvoltare a dinţilor poate fi perturbat. Zona pulpară este anormal de întinsă, dintele este scurtat şi conic, erupţia dentară este întîrziată sau absentă. Uneori se constată resturi dentare incluse în maxilare. Cortexul alveolar este uneori subţiat (lamina dura).

Modificări oculare : Se notează o cataractă particulară, bilaterală, corticală anterioară şi posterioară. In stările avansate, densificarea cristalinului devine difuză.

Tabloul umoral cuprinde triada hipocalcemie-hiperfosfatemie-hipocalciurie. PTH este scăzut ca şi $1,25(OH)_2D_3$. Testul de încărcare cu EDTA arată o întîrziere în corecţia hipocalcemiei induse cu acest preparat.

Tratament. - Tratamentul de fond se rezumă la aport de calciu şi de vitamină D. Calciul se dă per os (clorură, lactat, gluconat), în doză de 1 g pe zi. Vitamina D se administrează sub formă de vitamină D_2 (ergocalciferol) sau dehytrotachysterol (Tachystin) cu acţiune mai rapidă. Doza utilă este de 30.000 UI - 50.000 UI pe zi. Forma cea mai activă de vitamină D, $1,25(OH)_2D_3$ nu este încă un medicament de rutină. Pentru prevenirea complicaţiilor renale prin supradozaj (litiază, nefrocalcinoză), se va urmări atent calciuria, calcemia, fosfatemia.

In accesul tetanic, tratamentul reprezintă o urgenţă. Se calmează bolnavul şi se îndepărtează anturajul. Se injectează i.v. 10 ml gluconat de calciu (sau alt preparat calcic), putîndu-se repeta, la nevoie, până la o doză totală de 200-600 mg pe zi. Concomitent se dă vitamina D (600.000 UI la 2-3 zile). Se poate administra sulfat de magneziu i.v. sau preparate de magneziu per os (Trimag 6-8 cp/zi), dacă există o hipomagneziemie asociată. Diazepamul per os (10 mg) sau injectabil i.v. (10 mg) calmează bolnavul.

Scanned with OKEN Scanner

Pseudohipoparatiroidia

Sindromul asociază manifestări umorale şi clinice asemănătoare hipoparatiroidiei, cu nanism, facies rotund, brahidactilie, calcificări subcutanate, lipsă de efect fosfaturic la administrare intravenoasă de extract paratiroidian. Este vorba de o pseudoendocrinopatie explicată de lipsa de receptivitate tisulară la PTH prin lipsă de adenil ciclază în tubii renali. Glandele paratiroide sînt normale sau hiperplazice. Receptivitatea osoasă la PTH poate fi bună. In acest caz pot apare manifestări osoase fibrochistice datorate excesului de PTH.

Tableul umoral asociază hipocalcemie, hiperfosfatemie, fosfatază alcalină crescută (uneori). Reabserbţia tubulară de fosfat(TRP) este crescută. Calcitonina serică este crescută.

Diagnostic. Pseudohipoparatiroidismul poate fi diferenţiat de hipoparatiroidism prin mijloace clinice, radiologice şi prin explorări umorale. Valorile PTH sînt crescute. Testul la PTH (Ellsworth-Howard) este negativ, neapărînd efect fosfaturic. Valorile AMP ciclic nu cresc după administrare de PTH, spre deosebire de ceea ce se observă la subiectul normal şi la cel cu hipoparatiroidism. Calcificările ectopice sînt în general mult mai întinse decît în alte forme de hipoparatiroidism. Uneori se notează modificări ale simţului olfactiv şi gustativ.

Administrarea de acetazolamidă creşte excreţia de fosfat, creşte calciul ionic seric şi reabserbţia tubulară renală de calciu, ultimul efect fiind independent atît de calciul seric, cît şi de excreţia CAMP. Clorotiazida şi bicarbonatul cresc de asemenea reabsorbţia renală de calciu la aceşti bolnavi. S-a propus de altfel folosirea acestor preparate în tratamentul pseudohipoparatiroidiei.

Pseudo-pseudohipoparatiroidia

Sindromul este asemănător din punct de vedere somatic cu pseudohipoparatiroidia, dar nu prezintă tulburări biochimice. In acest caz, AMP ciclic creşte la administrarea PTH. PTH-ul plasmatic este normal. Ambele sindroame se pot întîlni în aceeaşi familie.

SPASMOFILIA

Termenul de spasmofilie a fost creat de Klotz, în Franţa, în 1948 şi defineşte o "tendinţă la spasme", o asociere de crize tetanice cu manifestări neurovegetative polimorfe. Nu există practic lu-

Scanned with OKEN Scanner

crări asupra acestui subiect în literatura anglo-saxonă.

Frecvenţa este foarte mare, afectînd 8-10% din populaţie, îndeosebi de sex feminin.

Simptomatologia clinică este extrem de polimorfă. Unii bolnavi(e) fac crize tetanice tipice. Semnele de hiperexcitabilitate neuro-musculară sînt de obicei fruste sau de intensitate medie. Electromiograma regăseşte constant activitate repetitivă în repaus. Bilanţul fosfo-calcic de bază este totdeauna normal. S-au notat uneori deficite de răspuns la testul cu EDTA şi o scădere a calciului schimbabil (3-4 g în loc de 6-7 g). Se poate considera că bolnavii cu anomalii biologice pot fi însă încadraţi mai bine în hipoparatiroidismul frust. La fel, cei cu tulburări trofice. Restul bolnavilor fără anomalii biologice, ar rămîne cu această etichetă de "spasmofilie", sindrom bipolar endocrino-psihologic.

Evoluţie: Spasmofilia este o afecţiune simptomatică a unui dezechilibru fosfo-calcic şi magnezian sau mai sigur, a unui dezechilibru neuro-vegetativ. Nu comportă nici un risc prin ea însăşi, dar poate deveni jenantă prin repetiţia crizelor intense.

Diagnostic diferenţial. Singurul diagnostic diferenţial este cel cu hipoparatiroidia. Noţiunea unei intervenţii pe tiroidă sau paratiroide şi a unei calcemii scăzute şi a unei fosforemii crescute orientează diagnosticul. Uneori se asociază cu comiţialitatea. Frecvent se poate asocia cu o hipoglicemie funcţională.

Tratament. In criză se vor îndepărta persoanele din anturajul bolnavului. Se va calma bolnavul şi se va împiedica hiperventilaţia legată de anxietate. Bolnavul va fi pus să respire în circuit închis (pungă de hîrtie sau plastic). Se administrează i.m. 10 mg diazepam şi calciu i.v. (1 fiolă de 10 ml calciu gluconat).

In tratamentul de fond se asociază vitamina D(1-2 mg/zi) şi calciu(500 mg-1 g pe zi) 2 luni, apoi pauză de 3-5 luni şi se repetă tratamentul. Se poate asocia magneziu în caz de hipomagneziemie. S-a propus şi administrarea de fosfor(1-2 g pe zi) pentru a creşte cantitatea de Ca^{++} intracelular. Administrarea se va face luni sau chiar ani de zile, neasociat cu alte preparate.

In caz de hipomagneziemie, se va face cură de fosfor per os, apoi tratament cu magneziu(400 mg pe zi), cu preparate de tipul Trimagului (preparat Fac. Farmacie Iaşi).

Este necesară o psihoterapie susţinută şi eventual cure discontinui de tranchilizante.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul V

GLANDELE SUPRARENALE

Descrise pentru prima dată de Bartolomeo Eustachi în anul 1563, suprarenalele sînt glande endocrine cu rol important în menţinerea a numeroase echilibre metabolice, prezenţa lor fiind indispensabilă vieţii. Aşezate pe polii superiori ai rinichilor, au o capsulă proprie, fiind învelite de ţesutul adipos perirenal. Suprarenala dreaptă, de formă piramidală, este situată în dreptul vertebrelor D_{11} şi D_{12}, iar cea stîngă, de formă semilunară, este situată în dreptul vertebrei L_1 (fig.27).

Fiecare suprarenală este formată din două părţi, distincte histologic şi funcţional : medulosuprarenala, care constituie partea centrală a glandei, fiind de origine ectodermică şi corticosuprarenala, care alcătueşte partea periferică, avînd o origine mezodermică. Pe secţiune, corticala are culoare galbenă, iar medulara brun-roşcată.

O suprarenală cîntăreşte 5-6 g, iar dimensiunile medii sînt de 5 cm/3 cm/o,8 cm.

Vascularizaţia este asigurată de arterele capsulare (sau suprarenale) superioare, medii şi inferioare. Circulaţia de întoarcere se face prin venele suprarenale principale (cea dreaptă se varsă în vena cavă şi cea stîngă merge în vena renală); o serie de vene accesorii duc sîngele în venele diafragmatice, renale şi cavă inferioară.

Vasele limfatice formează un plex central, medular şi unul periferic, subcapsular, iar canalele colectoare se varsă în ganglionii tributari, juxtacavi la dreapta şi juxtaaortici la stînga.

Inervaţia glandelor suprarenale, extrem de bogată, provine din ganglionul semilunar, din marele splahnic şi din nervul frenic.

Structura histologică este diferită în medulară şi corticală (fig.28).Histologic, corticosuprarenala este constituită din trei zone :

1. Zona glomerulară, situată extern, reprezintă 10-15% din ţesutul cortical, fiind formată din celule mici, rotunde sau poliedrice,dispuse în cuiburi sau arcade;
2. Z ona fasciculată, situată sub zona glomerulară, este cea mai voluminoasă şi reprezintă 75-80% din corticală; are celule mari, poligonale, dispuse în cordoane paralele cu nucleul sferic,aşezat central.

Scanned with OKEN Scanner

3. Zona reticulată, care reprezintă 10% din ţesutul cortical: conţine celule mici, de tipuri diferite, unele decolorate, altele întunecate.

Medulara suprarenală reprezintă 1/3 din suprarenală, fiind formată dintr-o stromă fină, cu numeroase fibre elastice, în ochiurile căreia sînt celulele cromafine, grupate în cordoane sau în cuiburi. In jurul acestor cordoane se găsesc sinusuri sanguine. Celulele au o formă poliedrică sau cilindrică, cu nucleu sferic, veziculos, sărac în cromatină şi cu citoplasma puţin colorabilă. In medulară au fost diferenţiate două tipuri de celule : unele mici, care conţin noradrenalină-noradrenocite şi altele mai mari, ce conţin adrenalină-adrenocite.

A. Hormonii corticosuprarenali

Hormonii corticosuprarenali sînt steroizi şi au o structură chimică comună, nucleul ciclopentenofenantrenic sau norestran, fiind alcătuit din trei inele hexagonale şi unul pentagonal.

Aspectul histologic al corticosuprarenalei este diferit în raport cu funcţiile acestei glande; ea secretă trei grupe de hormoni:

a) mineralocorticoizii, secretaţi de zona glomerulară, cu rol important în metabolismul hidroelectrolitic;

b) glucocorticoizii, elaboraţi în zona fasciculată, joacă un rol esenţial în metabolismul glucidic şi proteic;

c) hormonii sexuali (sexoizii) secretaţi de zona reticulată (în principal androgeni şi secundar estrogeni).

Din punct de vedere al acţiunilor metabolice, nu există diferenţe nete între aceşti hormoni, întrucît mineralocorticoizii au o acţiune slabă şi asupra metabolismului glucidic, iar glucocorticoizii intervin şi în metabolismul apei şi electroliţilor.

Corticosuprarenala produce mineralocorticoizi, glucocorticoizi, sau hormonii sexoizi, pornind de la colesterol (C 27), care provine esenţial din absorbţie intestinală sau sinteză hepatică. Corticosuprarenala are şi capacitatea de a sintetiza "in situ" din radicali de acetat de sodiu. Prima reacţie are loc sub influenţa ACTH-ului, via CAMP. Colesterolul este stocat în celulele steroidiene în globule lipidice (liposomi). O proteină de transport duce colesterolul la nivelul mitocondriilor, unde suferă o sciziune la nivelul lanţului lateral între C_{20} şi C_{22}, sub influenţa hidroxilazelor, care introduc cîte un OH la 20 alfa şi 22 beta şi apoi a unei 20-22 desmolaze, rezultînd delta 5 pregnenolon (C_{21}), lipsit de acţiune hormonală. Trecerea de la

pregnenolon la progesteron se efectuează la nivelul microzomilor sub influenţa izomerazei şi 3-beta hidroxisteroidehidrogenazei, care oxidează gruparea hidroxil a C_3 în gruparea cetonică şi izomerizează (basculează) dubla legătură din poziţia 5-6 în poziţia 4-5.

Pregnenolonul şi progesteronul apar ca intermediari obligatorii în sinteza corticosteroizilor. Transformările ulterioare se petrec sub influenţa unor enzime complexe. Final, în cadrul corticosteroizilor se diferenţiază următoarele grupe hormonale.

I. Mineralocorticoizii

Biosinteză. Progesteronul este hidroxilat la C_{21} pentru a forma la nivelul reticulului endoplasmic dezoxicorticosteronul (DOC) sau cortexonul, care apoi este hidroxilat în poziţia 11, pentru a produce corticosteronul (compusul B). Ulterior, acesta este hidroxilat şi oxidat în poziţia 18, pentru a rezulta 18 OH corticosteronul şi aldosteronul (A), care are la C_{18} în loc de gruparea metil, o funcţie aldehidică.

Aldosteronul a fost izolat în 1952 şi apoi sintetizat de Simpson şi col. şi Tait în 1955. Rolul său esenţial este de a menţine capitalul sodat în organism, fiind cel mai activ, şi fiziologic, cel mai important mineralocorticoid la om. Secreţia de A acoperă 95% din activitatea mineralocorticoidă, restul fiind reprezentată de DOC şi corticosteron. DOC a fost sintetizat în 1936 de Richstein şi Steiger. Aldosteronul are o acţiune mineralocorticoidă de 3o de ori mai puternică decît DOC şi de loo ori decît cortizolul (F). Se găseşte sub două forme : aldehidică şi semiacetalică.

Producţia zilnică de aldosteron este cuprinsă între loo şi 2oo µg cu maximum de secreţie la mijlocul zilei şi minimum la miezul nopţii. Concentraţia plasmatică (în clinostatism) la un regim sodat echilibrat (12o mEq Na^+/24h) oscilează între 3 şi 5 ng% ml, din care 1/3 sub formă liberă şi 2/3 sub formă legată de o albumină şi accesoriu de transcortină. Semiviaţa sa este de numai 4o minute, fiind rapid catabolizat în ficat, rezultînd derivaţi di-, tetra- şi hexahidrogenaţi şi glicoconjugaţi. Două principale produse finale glucuronidul de tetrahidroaldosteron (metabolit hepatic) şi derivatul oxoconjugat (metabolit renal) pot fi dozate în urină. Aldosteronul se elimină prin urină sub formă liberă în cantitate de 5-1o µg/24h, iar derivatul său tetrahidroaldosteronul în cantitate de 25 µg/24 h.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acţiune

Acţiunea esenţială a aldosteronului în organism constă în activarea resorbţiei tubulare renale a sodiului şi, indirect, a apei, cu creşterea eliminării de K şi H^+ prin schimb ionic tubular. Activarea pompei de sodiu are loc la nivelul tubilor contorţi distali, a porţiunii ascendente a ansei lui Henlé şi a tubului colector. Rezorbţia facultativă a Na imprimă acestui hormon rolul de ajustare fină în menţinerea volemiei. Administrarea cronică de aldosteron intensifică reabsorbţia de Na, concomitent cu stimularea eliminării de K şi H^+, rezultînd o alcaloză hipokaliemică cu pierderea de K. Creşterea Na în spaţiul extracelular provoacă hipertensiune arterială. Hiperosmolaritatea plasmatică antrenează o secreţie crescută de ADH, dar cu răspuns deficitar al nefronului la acest hormon. In final, apare o poliurie cu hiperkaliurie.

In cazul în care volumul extracelular rămîne scăzut, aldosteronul poate stimula şi rezorbţia izoosmotică a Na, la nivelul tubului proximal. Cînd echilibrul se restabileşte, tubul proximal scapă de influenţa aldosteronului, evitîndu-se astfel edemele.

Deci, principala acţiune a aldosteronului este de a menţine volemia, echilibrul ionic şi parţial ph-ul LEC, şi indirect, debitul cardiac şi presiunea arterială. Hormonii mineralocorticoizi sînt proflogistici, măresc intensitatea procesului inflamator, activează proliferarea fibroblaştilor, măresc permeabilitatea capilară şi exudatul inflamator.

Reglarea secreţiei. In reglarea secreţiei de A intervin mai mulţi factori.

a) Sistemul renin-angiotensină stimulează secreţia de A, în timp ce A inhibă secreţia de renină. In hipovolemie, scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă a glomerulului va influenţa celulele epiteloide granulare ale aparatului juxtaglomerular (Goormaghtigh) care se comportă ca baroreceptori (Tobian) şi va intensifica secreţia de renină. De asemenea, eliminarea în exces a ionilor de Na impresionează la nivelul primului segment al tubului distal renal "macula densa", organ cu proprietăţi chemoreceptoare (Vander şi Miller), care va amplifica secreţia de renină. Renina, enzimă proteolitică, o alfa-2-globulină plasmatică cu PM 42.000, activează angiotensinogenul un tetradecapeptid provenit din ficat, rezultatul fiind un decapeptid inactiv, angiotensina I. Sub influenţa unei enzime "de conversiune"

Scanned with OKEN Scanner

(Skaggs), aceasta pierde, în trecerea prin plămîni, 2 aminoacizi (histidina şi leucina), transformîndu-se în angiotensina II, care se fixează pe celulele zonei glomerulare şi stimulează sinteza şi eliberarea de aldosteron pe calea cAMP.

2) Scăderea natremiei determină stimularea zonei mineralocorticoide cu intensificarea conversiunii rapide a corticosteronului în aldosteron.

3) Creşterea kaliemiei în arterele suprarenale stimulează direct sinteza de aldosteron.

4) Secreţia de aldosteron este stimulată de simpatic şi inhibată prin vag. Această reglare presupune existenţa unor zone reflexogene situate la nivelul bifurcaţiei tirocarotidiene, care sesizează hipovolemia, dublînd secreţia de aldosteron şi la nivelul joncţiunii intercavo-auriculare drepte, care prin flux crescut de sînge inhibă secreţia de aldosteron.

5) Ar exista un hormon hipotalamic juxtaepifizar "adrenoglomerulotrop", care stimulează, şi unul epifizar "anticorticotrofină" care inhibă secreţia de aldosteron (Rauschkolb şi Farrel).

6) ACTH, STH, ADH, PGA_1 ar creşte secreţia de aldosteron.

II. Glucocorticoizii

- Biosinteză. Progesteranul suferă trei hidroxilări succesive la C_{17}, rezultînd 17-OH progesteron, la C_{21} cu formarea 11-desoxicortizolului (compusul S) şi la C_{11} cu producerea de cortizol (compusul F). Acesta prin oxidare hepatică dă naştere cortizonului (compusul E).

Hormonii glucocorticoizi sînt secretaţi de zona fasciculată. Glucocorticoidul vital şi singurul care reglează prin feed-back negativ ACTH-ul este cortizolul. A fost izolat în 1937 de Reichstein şi în 1938 de Kendall. Producţia cortizolului este evaluată la aproximativ 20 mg/24 h. Maximum de secreţie are loc dimineaţa. Concentraţia plasmatică este de 20 µg% ml, din care 5-10% se găseşte sub formă liberă. Restul cortizolului este fixat specific de o alfa 2 globulină, denumită transcortină (CBG-cortico binding globulin) şi nespecific pe alte albumine. Semiviaţa sa este de 6o de minute, fiind catabolizat la nivelul ficatului. Majoritatea derivaţilor sînt glicuroconjugaţi. Ulterior, prin hidroxilări succesive, apar derivaţi hidro- şi hexahidrogenaţi.

Glucocorticoizii sînt dozaţi în urină sub formă de 17-OHCS (metoda Porter-Silber) a căror valoare este de 9+3 mg/24 h la băr-

bat şi 7 ± 3 mg/24 h la femeie. Cortizolul liber urinar (FLU) oscilează în jur de 100 µg/24 h.

Mecanismul de acţiune. Acţiunea esenţială a glucocorticoizilor este de a menţine glicemia (măreşte glicogenoliza) prin neoglucogeneză hepatică, amplificînd activitatea enzimelor implicate în transaminarea şi dezaminarea aminoacizilor şi depune glicogen în ficat. La periferie, îndeosebi la nivel muscular, osos, limfoid, glucocorticoizii inhibă sinteza şi accelerează catabolismul proteinelor, amplificînd mobilizarea aminoacizilor. In ficat ei au efect anabolic proteic, favorizînd transformarea aminoacizilor în noi proteine şi în glucoză (acţiune glucoformatoare şi cetoformatoare). Cortizolul împiedică captarea glucozei de către ţesutul adipos şi creşte concentraţia acizilor graşi, glicerolului şi colesterolului plasmatic. In exces, intensifică catabolismul lipidic, îndeosebi la nivelul extremităţilor, unde terminaţiile fibrelor adrenergice sînt mai dense, cu acumularea grăsimilor în jumătatea superioară a corpului. Acţiunea electrolitică se manifestă la nivelul nefronului, în creşterea reabsorbţiei de Na şi mai ales, a excreţiei de K. Cortizolul diminuă permiabilitatea hidrică a celulelor renale, prin efect anti-ADH.

Principalele acţiuni biologice ale cortizolului sînt :

- antiinflamator (scade intensitatea procesului inflamator), diminuă hiperemia, fluxul de leucocite, permeabilitatea capilară, edemul, fibroza colagenă, formarea fibroblastelor şi întîrzie procesele de cicatrizare;
- antialergică, scade producţia de histamină intracelular;
- inhibă reacţiile antigen-anticorp prin diminuarea producţiei de anticorpi (efect antianabolic proteic) şi deprimă ţesuturile limfoide în particular, timusul.

Acţiuni tisulare : cortizolul creşte presiunea arterială, cantitatea de pepsină şi acid clorhidric, stimulează eritropoeza şi formarea plachetelor, produce limfopenie şi eozinopenie, creşte excitabilitatea nervoasă corticală, diminuă sinteza matricei proteice osoase, absorbţia intestinală de Ca şi fixarea sa pe trama osoasă, amplificînd calciuria.

Reglarea secreţiei de cortizol se efectuează sub acţiunea unui neurohormon, CRH (Corticotropin Releasing Hormone), secretat în zona mediană a hipotalamusului, care creşte sinteza şi eliberarea de ACTH printr-un mecanism dependent de AMPc. ACTH activează sinteza cortizolului, corticosteronului şi produce hipertrofia suprarenalelor,

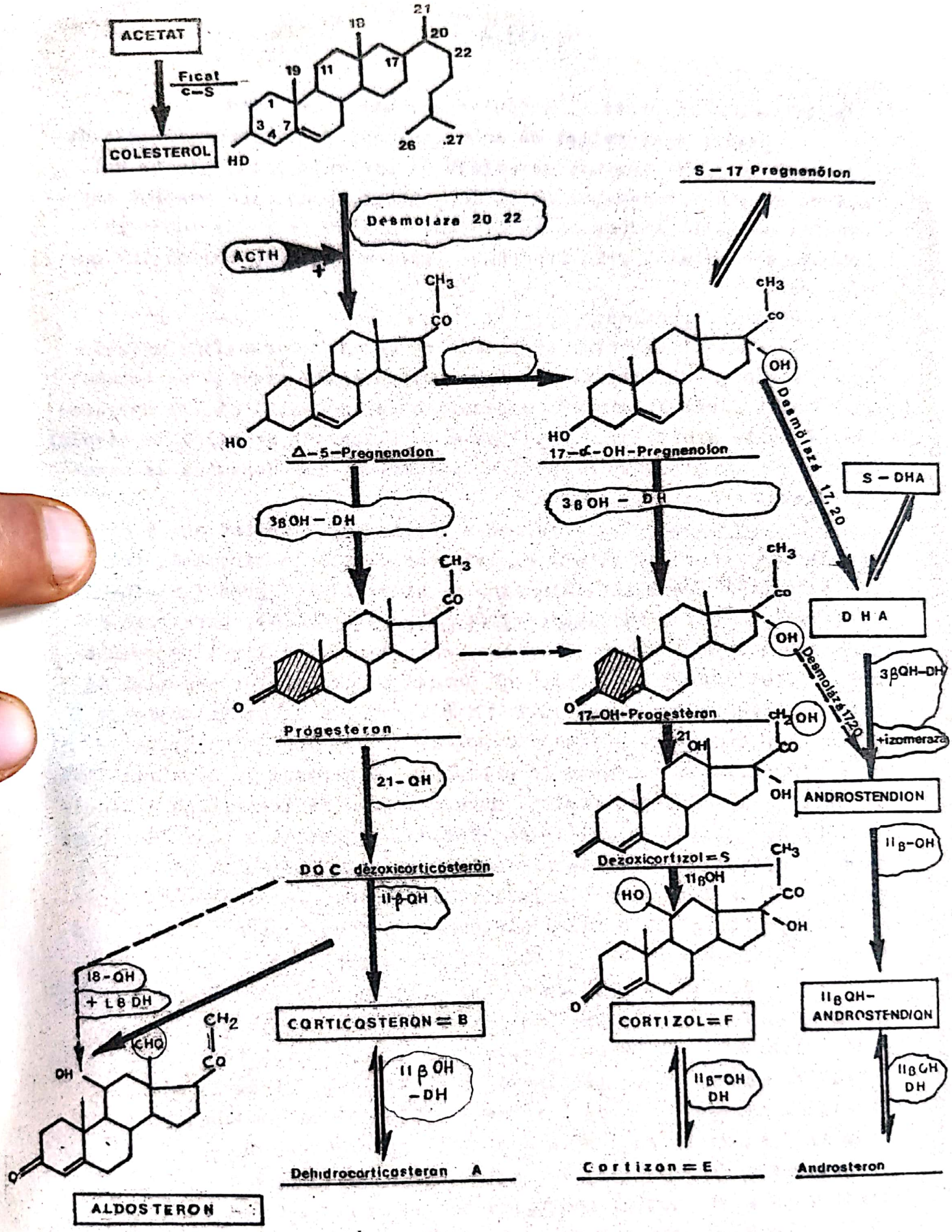
Scanned with OKEN Scanner

îndeosebi a zonei fasciculate. Menţinerea constantă a cortizolemiei este realizată de un mecanism de conexiune inversă sau feed-back negativ. Astfel, secreţia de ACTH este deprimată de cortizol, secretat de zona fasciculată. Scăderea cortizolemiei ambalează secreţia de CRH-ACTH. Secreţia de hormoni glucocorticoizi este influenţată şi de hipoglicemie, stress, nictemer, printr-un amplu sistem de autoreglare, dependent de lobul temporal. In stress intervine sistemul monoaminergic, care eliberează cortizolul independent de nivelul cortizolemiei. Serotonina stimulează secreţia de ACTH, iar dopamina o inhibă.

III. Hormonii sexoizi

Secreţia androgenă are loc la nivelul zonei reticulate a corticosuprarenalei, fiind reprezentată de dehidroepiandrosteron (DHA), care poate fi esterificat în sulfatul său (SDHA). Secreţia zilnică este de 1oo mg şi, respectiv 2o mg, valorile fiind aproximativ egale la cele două sexe. Tot în zona reticulată este secretat androstendionul, care provine şi din gonade, ca şi prin transformarea hepatică a DHA. Secreţia zilnică ajunge la 2 mg la bărbaţi şi 4 mg la femeie. Un androgen exclusiv corticosuprarenal este 11-beta-hidroxiandrostendionul, care este secretat în cantitate de 2 mg/24h.Cercetări recente demonstrează şi sinteza unor cantităţi de testosteron prin transformarea DHA la nivelul corticosuprarenalei. In biosinteza androgenilor corticosuprarenali DHA reprezintă calea principală. Astfel, de la 17 OH pregnenolon, sub acţiunea unui 17-desmolaze care scindează lanţul lateral, rezultă DHA un adrogem slab şi precursor al androstendionului, care se produce în prezenţa 3-beta-dehidrogenazei. Androstendionul poate proveni direct şi din 17-OH-progesteron, mai ales la nivelul gonadelor. Androgenii în cea mai mare parte sînt legaţi de o glicoproteină TeBG (Testosteron Estradiol Binding Globulin) şi în mai mică parte de albumine şi transcortină. O cantitate infimă de testosteron circulă sub formă liberă. Androgenii suprarenali se elimină prin urină sub formă de 17 CS, care reprezintă 2/3 din androgenii sexului masculin şi aproape în totalitate din cei ai sexului feminin. DHA se elimină zilnic prin urină pînă la 3 mg la bărbat şi 1 mg la femeie. Creşterea acestor valori traduce un proces hiperfuncţional androgen corticosuprarenal.

Acţiunea esenţială a hormonilor androgeni corticosuprarenali se exercită pe receptorii sexuali, îndeosebi asupra pilozităţii ambosexuale. Androgenii suprarenali stimulează creşterea staturală prin



Biosinteza hormonilor corticosuprarenalieni

Scanned with OKEN Scanner

efectul anabolic proteic, muscular şi, mai ales, osos.

Reglarea secreţiei de androgeni corticosuprarenali este dependentă de ACTH, acţiune potenţată de prezenţa prolactinei. Unii autori susţin intervenţia LH şi în sinteza hormonilor sexoizi suprarenali. Hormonii androgeni nu deprimă însă secreţia de ACTH; în schimb, ei exercită prin feed-back negativ scăderea hormonilor gonadotropi.

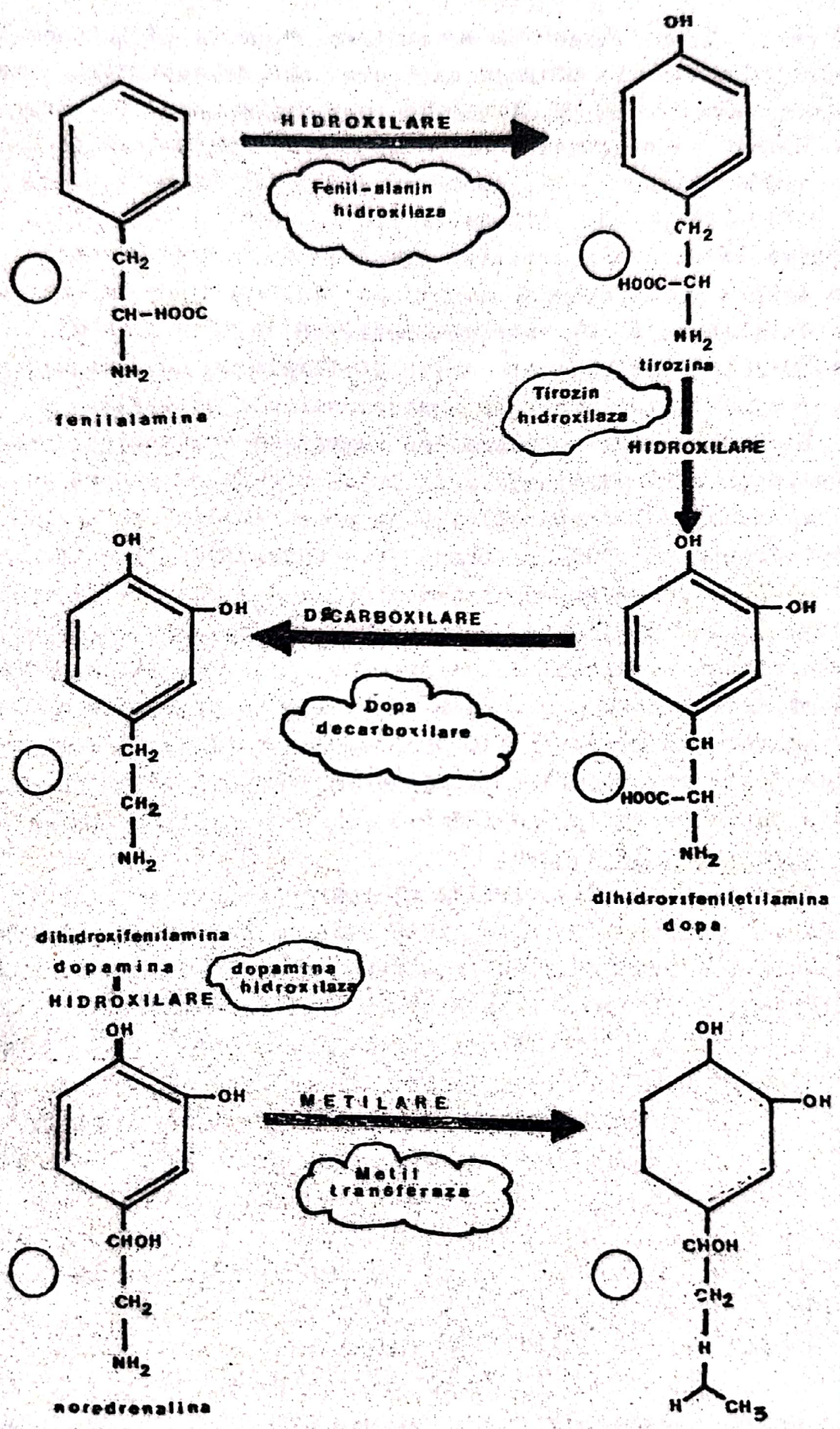
B. Hormonii medulosuprarenali

Catecolaminele sînt secretate de celulele cromafine medulosuprarenale şi extramedulare. Medulosuprarenala secretă un amestec de hormoni alcătuit din 85% adrenalină (epinefrină) şi 15% noradrenalină (arterenol). Noradrenalina este eliberată esenţial la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice periferice, iar dopamina la nivelul sistemului nervos central.

Biosinteza. Catecolaminele provin din tirozină sau din fenilalanină, care, la rîndul ei este convertită în tirozină, prin fenilalanin-hidroxilază. Tirozina se hidroxilează prin tirozin-hidroxilază, trecînd în dihidroxi-fenilalanină (DOPA), care prin dopadecarboxilază (enzimă citosolică caracteristică liniilor celulare APUD) se transformă rapid, în prezenţa piridoxal-fosfatului în dihidroxi-fenil-etilamină (DOP-amină). Aceasta trece în prezenţa acidului ascorbic şi oxigenului molecular sub influenţa dopamin-beta-hidroxilazei (situată în granulele de stocaj) în noradrenalină. La nivelul medulosuprarenalei, noradrenalina se transformă în adrenalină, sub influenţa metil-transferazei. Adrenalina poate lua naştere şi direct din DOPA fără a mai trece prin DOP-amină şi noradrenalină. Biosinteza catecolaminelor la nivelul fibrelor postganglionare simpatice şi la nivelul sistemului nervos central se efectuează prin acelaşi mecanism şi sub influenţa aceloraşi enzime.

In zonele de producere, catecolaminele sînt stocate sub formă de granule, fiind astfel ferite de acţiunea enzimatică. De la acest nivel sînt eliberate printr-un proces de exocitoză. Producţia totală de catecolamine oscilează între 10-15 mg/24 h. In afara unei excitaţii nervoase, adrenalina este eliberată de medulosuprarenală pînă la 3 mg/24 h. Excitaţia secreţiei medulosuprarenale antrenează o descărcare crescută de adrenalină. In sînge hormonii circulă sub formă liberă şi parţial conjugate de proteine, îndeosebi de albumine.

Două sisteme enzimatice principale intervin în catabolismul catecolaminelor : catecol-oxi-metil-transferaza (COMT) şi monoamino-



Biosinteza catecolaminelor

Scanned with OKEN Scanner

xidaza (MAO). Localizarea lor este diferită, prima găsindu-se la exteriorul neuronilor în biofaza care o separă de receptori, iar a doua intraneuranal, în terminaţiile postganglionare. Eliberarea noradrenalinei se efectuează printr-un mecanism colinergic Ca^{++} dependent (Burn şi Rand). Excitarea nervului simpatic provoacă liberarea în fibrele postganglionare a acetilcolinei, care permeabilizează peretele neuronal, calciu extracelular intră în neuron, acţionînd asupra granulelor de stocaj şi eliberînd noradrenalina. Din cantitatea eliberată 10% este catabolizată de COMT şi 90% este recaptată prin terminaţiile simpatice şi fixată de noi granule de stocaj, putînd fi utilizate în cursul unei noi excitaţii.

După recaptare celulară sau degradare enzimatică, hormonii nemetabolizaţi sînt eliminaţi prin urină sub formă liberă sau conjugată. Eliminarea urinară zilnică de noradrenalină este pînă la 100 µg şi de adrenalină pînă la 30 µg. Prin degradarea directă a noradrenalinei (metilarea grupării fenolice la C_3) rezultă derivaţii metoxilaţi (metadrenalina şi normetadrenalina). Eliminarea urinară a metadrenalinei oscilează între 100-200 µg/24 h , iar a normetadrenalinei între 100-300 µg/ 24 h. Dezaminarea oxidativă a metoxaminelor se face în prezenţa MAO cu formarea acidului 3-metoxi-4-hidroximandelic sau acidul vanilmandelic (VMA), a cărui valoare urinară este de aproximativ 5 mg/24 h.

Mecanismul de acţiune

Proprietăţile fiziologice ale catecolaminelor rezultă prin influenţarea receptorilor alfa, beta adrenergici şi dopaminergici. Prin receptori adrenergici se înţelege locul de acţiune al simpaticomimeticilor. Receptorii beta sînt situaţi în mambranele celulare, iar alfa nu au încă o localizare spaţială bine precizată. Receptorii dopaminergici se găsesc îndeosebi la nivelul sistemului nervos central. In funcţie de efectele pe care le provoacă catecolaminele, acţiunile pot fi de tip alfa şi beta. Adrenalina stimulează cele două tipuri de receptori, pe cînd noradrenalina stimulează numai receptorii de tip alfa. Acţiuni de tip alfa sînt : creşterea tonusului fibrelor netede (bronhoconstricţia, vasoconstricţie în unele teritorii vasculare, stimularea uterului) şi intensificarea secreţiei salivare, gastrice, bronşice şi sudorale, stimularea dilatatorului pupilar etc. Acţiunile de tip beta sînt : efecte inhibitorii asupra fibrelor netede (bronhodilataţie, relaxarea musculaturii intestina-

Scanned with OKEN Scanner

le, vasodilataţie în unele teritorii vasculare), efecte stimulatorii cardiace (cronotrope, inotrope, dromotrope şi batmotrope), efecte metabolice (creşterea MB, a glicemiei, a eliberării de AGL) şi de stimulare la nivelul sistemului nervos central. Predominenţa receptorilor de tip beta în bronhii explică efectul bronhodilatator al adrenalinei. De asemenea, hipertensiunea arterială este rezultatul combinat de tip beta cardiac şi de tip alfa şi beta vascular. O serie de medicamente adrenolitice se unesc cu receptorii alfa şi beta şi diminuă efectele catecolamonelor endogene, iar altele inhibă degradarea catecolaminelor, fiind folosite în scopul creşterii concentraţiei tisulare în catecolamine.

Reglarea secreţiei de catecolamine este dependentă de stimularea neuronilor preganglionari ai sistemului nervos simpatic, care intensifică activitatea enzimelor ce intervin în biosinteză. Excesul în catecolamine blochează sinteza acestor enzime. De asemenea, ACTH creşte activitatea lor, iar hipofizectomia o deprimă. Glucocorticoizii au un rol modulator asupra secreţiei de catecolamine. In regiunea bulbară există un centru adrenalino-secretor care, în caz de excitaţie, descarcă catecolamine medulo-suprarenale. Secreţia de noradrenalină are un caracter continuu, pe cînd adrenalina se descarcă intermitent în caz de exerciţii musculare, emoţie, hipoglicemie, frig, fiind considerat un hormon al "stress-ului".

BOALA ADDISON

Insuficienţa suprarenală cronică este cunoscută sub denumirea de boală Addison, după numele autorului care a înmănunchiat simptomele fundamentale ale bolii într-o descriere rămasă clasică(1855).

Simptomatologie. Debutul bolii este de regulă insidios, iar aspectul clinic morbid apare după ce aproximativ 80% din parenchimul suprarenal este distrus. Intr-un număr redus de cazuri, debutul are un caracter brusc, realizînd insuficienţa corticosuprarenală acută sau "criza adrenală".

Unul din simptomele majore ale bolii este astenia, prezentă în 100% din cazuri. La început, se manifestă cu ocazia unor eforturi fizice şi intelectuale; se instalează progresiv, accentuîndu-se în timpul zilei. Treptat, astenia se agravează şi, în cele din urmă, chiar mersul devine imposibil, iar bolnavul nu mai părăseşte patul. Vorbirea însăşi reprezintă un adevărat efort, apare astenoptia.

Scanned with OKEN Scanner

Astenia în boala Addison se însoţeşte de adinamie (dificultate în mişcări).

Alt simptom de bază în boala Addison îl constituie melanodermia, care apare ca rezultat al unei depuneri excesive de melanină în epiderm. Melanodermia prezentă la 94% dintre bolnavi, apare sub formă de pete brune, diseminate sau localizate, evidente încă din stadiul incipient al bolii. Culoarea petelor variază de la un bolnav la altul: gri-albăstrui, cafeniu sau brun închis. Pe tegumente pigmentaţia este situată în zonele descoperite, în pliurile de flexiune şi în regiunile normal pigmentate, ca mamelonul şi organele genitale externe. Pigmentul se depune şi în zonele de iritaţie sau frecare. Caracteristică şi precoce este pigmentarea mucoaselor, localizată pe faţa internă a obrajilor, pe buze, gingii, vălul palatin şi pe limbă, sub formă de puncte sau treneuri. In unele cazuri, apare un inel pigmentar în jurul limbului cornean (Meesmann şi Redisch), pigmentarea conjunctivei palpebrale (Leva) sau o intensă coloraţie a fundului de ochi (Bittorf). La autopsie se constată depunere de pigment în organele interne; ficat, plămîni, ganglioni limfatici. In 7% din cazuri melanoza poate coexista cu vitiligo. La unii bolnavi apar numeroşi nevi pigmentari.

Hipotonia cardio-vasculară: hipotensiunea arterială precoce este prezentă în 70% din cazuri, în medie avînd valori de 70-90 mmHg pentru maximă şi 40 - 60 mmHg pentru minimă. Ea determină o serie de simptome secundare, ca ameţeli, senzaţii de slăbiciune, tulburări de vedere, zgomote în urechi, palpitaţii. Hipotensiunea addisoniană se accentuează în ortostatism (hipotensiune posturală) şi răspunde greu la administrarea aminelor presoare. Există şi cazuri cu tensiune arterială normală sau chiar hipertensiune.

Cordul este mic, "în picătură" şi cantitatea de sînge circulant este redusă. EKG arată tulburări miocardice (microvoltaj al complexului QRS, alungirea intervalului QT şi undă T joasă sau inversată). Unda T înaltă poate fi atribuită hiperkalemiei.

Tulburările gastro-intestinale sînt întotdeauna prezente. Anorexia, întîlnită în 80% din cazuri, este însoţită de greaţă, uneori de vărsături, constipaţie sau diree. Salivaţia matinală, sughiţurile şi durerile abdominale sînt de asemenea frecvente. Crize dureroase solare, în regiunea celială, cu iradiere în lungul aortei, simulează uneori abdomenul acut. In unele cazuri se constată prezenţa unui ulcer gastric sau duodenal. Anorexia este dependentă mai mult de

hidratarea excesivă celulară şi mai puţin de hipoclorhidrie.

La majoritatea addisonienilor funcţia hepatică este deficitară, din cauza unei marcate acumulări grăsoase; insuficienţa hepatică este însă bine suportată, ca rezultat al diminuării generale a metabolismelor în organism.

Bolnavii scad mult în greutate prin diminuarea maselor musculare şi adipoase şi prin deshidratarea extracelulară, la care se adaugă efectele anorexiei, vărsăturilor şi diareei.

Alt grup de simptome este reprezentat de tulburările activităţii nervoase superioare. Bolnavii sînt apatici, deprimaţi, se constată o scădere a memoriei, atenţiei şi puterii de concentrare.Unii prezintă o durere lombară accentuată (semnul Rogoff).

Tulburările genitale sînt constante: impotenţă sexuală la bărbaţi, amenoree la femei şi întîrziere pubertară la copil.

Examene paraclinice. Tulburările metabolice sînt caracteristice: scăderea Na, a Cl, a colestrolului, a rezervei alcaline, a glicemiei (curbă hiperglicemică de aspect plat şi hipersensibilitate la insulină) şi creşterea K. Raportul seric Na/K normal este 30, scade la addisonieni în jur de 20. Eliminarea urinară a Na şi Cl este crescută, iar a K scăzută.

Dozarea aldosteronului plasmatic cere consum de timp şi nu are valoare practică. Nivelul plasmatic al cortizolului la ora 8 dimineaţă este scăzut sub 10 µg/100 ml. Eliminările urinare ale aldosteronului, tetrahidroaldosteronului, 17-OHCS şi 17 CS sînt mult diminuate. Activitatea reninplasmatică este exagerat crescută şi sensibilitatea la angiotensină este scăzută datorită bilanţului sodic negativ.

Hematologic se notează o anemie normocromă, leucopenie moderată, limfocitoză relativă şi eozinofilie. VSH este crescut în 75% din cazuri.

Forme clinice. Se descrie o formă secundară centrală (addisonul alb), produsă prin leziuni hipotalamo-hipofizare şi o formă primară periferică, prin atingere corticosuprarenală.

In afară de forma lezională de boală Addison, se descrie şi insuficienţa corticosuprarenală funcţională (centrală sau periferică).

In cadrul insuficienţelor funcţionale corticosuprarenale deosebim două mari categorii :

- insuficienţa prin lipsă de solicitare, realizată prin tulburări corticale, hipotalamice sau hipofizare. O atfel de insuficienţă poa-

Scanned with OKEN Scanner

te deveni organică prin instalarea secundară a atrofiei corticosuprarenale. Tot în această formă se încadrează hipocorticismul din unele endocrinopatii sau după tratament prelungit cortizonic;
- insuficienţa secretorie de origine metabolică, realizată prin deficit hormonal, consecutivă alterărilor locale ale stroidogenezei (tulburări de irigaţie sanghină din cursul anemiilor grave, insuficienţa materiei prime, deficit enzimatic congenital sau cîştigat, avitaminoze, carenţe alimentare, tulburări digestive sau hepatice, acţiunea prelungită a unor noxe).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe simptomele clinice: astenie, tulburări cardiovasculare şi digestive, melanodermie, tulburări psihice şi genitale şi pe examenul humoral şi hormonal. In 30% din cazurile de boală Addison se pot constata imagini opace ale unor calcificări suprarenale prin leziuni bacilare vechi.

Pentru precizarea diagnosticului se mai folosesc şi o serie de teste de laborator.

Proba Robinson-Power-Keppler; după o încărcare cu apă "à jeun" (la ora 8 a.m. ingeră 15 ml apă/kg greutate corporală. se produce o întîrziere în eliminarea ei (opsiurie), fenomen explicat prin anularea antagonismului cortizol-vasopresină la nivelul tubului distal renal. In mod normal, apa este eliminată în totalitate în timp de 4 ore, cu o densitate urinară în jur de 1005.

Proba Thorn (1948), prin care se apreciază numărul eozinofilelor circulante înainte sau după injectarea de ACTH. La addisonieni nu scad eozinofilele, din cauza insuficienţei cortizolice. De asemenea, cortizolul plasmatic şi 17-OHCS urinari nu cresc după ACTH. In cazul în care 17-OHCS urinari sînt sub 3 mg/24 h şi cortizolemia la ora 8 a.m. sub 10 µg % ml, nu mai este necesară efectuarea testului la ACTH, care poate fi uneori periculos la addisonieni (şoc anafilactic). Dozarea 17-CS nu are valoare practică în diagnosticul bolii Addison. In prezent se foloseşte ACTH-ul sintetic (Synacthène sau Cortrosyn) polipeptid format din 24 aminoacizi (1-24 corticotrofină) dintre cei 39 ai moleculei de ACTH. In mod normal, injectarea a 0,25 mg pe cale i.m., la ora 8 a.m. dublează în 30 de minute cifra cortizolemiei; administrarea 1 mg "retard" la aceeaşi oră, determină o creştere a 17-OHCS cu 10-40 mg faţă de ziua precedentă probei. La addisonieni, răspunsul este negativ.

Dozarea radioimunologică a ACTH-ului plasmatic arată valori crescute la addisonieni (pînă la 300 pg/ml).

Scanned with OKEN Scanner

In forma centrală indicaţii utile dau testele cu metopiron, cu substanţe pirogene sau cu lizin-8-vasopresină, care arată că rezerva hipofizară în ACTH este diminuată, iar stimularea corticosuprarenalei cu tetracosactid (1-24 corticotrofină) dă un răspuns pozitiv. In această formă, ACTH-ul plasmatic la ora 8 dimineaţa este sub 20 pg % ml.

Elementele de diagnostic în favoarea originei tuberculoase a insuficienţei corticosuprarenale :

- vîrstă în medie de 4o de ani;
- primoinfecţie bacilară cu mulţi ani în urmă;
- caracterul lent al instalării bolii;
- pozitivitatea testelor de alergie cutanată la tuberculină;
- atingerea concomitentă a funcţiei medulo-suprarenale;
- coexistenţa posibilă cu alte leziuni evolutive bacilare;
- calcificări suprarenale vizibile paravertebral (D_{12},L_1).

Scăderea generală a morbidităţii prin tuberculoză a determinat o diminuare a cazurilor de boală Addison de natură bacilară. In schimb, se constată creşterea frecvenţei cazurilor de insuficienţă "prin retracţie corticală" (atrofie a cortexului suprarenal prin liză celulară fără atingerea stromală - Brenner 1924). Glandele suprarenale sînt mici, procesul atrofic începe din zona reticulară spre glomerulară, medulara rămînînd intactă. Prezenţa unor caractere comune cu tiroidita Hashimoto i-au condus pe Anderson şi colab., încă în 1957, să cerceteze şi să constate anticorpi suprarenali la aceşti bolnavi, argument important în favoarea etiologiei autoimune a acestor cazuri, etichetate anterior ca "idiopatice".

Elemente de diagnostic în insuficienţa corticosuprarenală prin "retracţie corticală" sînt :

- frecvenţa crescută la sexul feminin;
- vîrsta tînără (sub 25 de ani);
- caracterul familial (mod de transmitere recesiv autosomal);
- absenţa antecedentelor bacilare;
- alergie negativă la tuberculină;
- condervarea unui coeficient secretor al zonei glomerulare corticosuprarenale;
- păstrarea integrizăţii medulosuprarenale;
- prezenţa de anticorpi antisuprarenalieni (imunofluorescenţă);
- pozitivitatea unor teste de evidenţiere a hipersensibili-

tăţii de tip celular (inhibarea migrării leucocitare, creşterea numerică a limfocitelor T);

- asocierea cu afecţiuni autoimune;
- coexistenţa cu boli endocrine în care este incriminat un proces autoimun (tiroidita Hashimoto, menopauza precoce, diabetul zaharat, hipoparatiroidismul);
- prezenţa de anticorpi faţă de alte organe sau ţesuturi.

Asocierea frecventă (80% dintre addisonieni cu "retracţie corticală") a sistemului HLA-B8, prezent în numeroase afecţiuni autoimune constituie un argument în favoarea naturii imunologice.

Luesul poate determina o insuficienţă suprarenală printr-un proces fibronodular. Au mai fost incriminaţi şi alţi factori ca: gripa, difteria, paludismul, unele intoxicaţii (moranyl) şi unele parazitoze (coccidioidiomicoza, blastomicoza, histoplasmoza) sau afecţiuni micotice. Uneori, în suprarenală au fost găsite metastaze canceroase, infiltraţii leucemice, degenerescenţe amiloide, tumori primitive destructive ale suprarenalelor. De asemenea, au fost citate insuficienţe suprarenale prin tromboza venelor suprarenale şi embolie arterială. Rareori, au fost incriminate leziuni traumatice. Insuficienţa corticosuprarenală poate apare după suprarenalectomii bilaterale sau în cursul insuficienţelor enzimatice.

Etiopatogenie. Boala atinge cu predominenţă sexul masculin, în special adulţii, fiind rară la copii.

Cauza cea mai frecventă o constituie tuberculoza fibrocazeoasă bilaterală a suprarenalelor, care se întîlneşte în 70% din cazuri. Leziunile tuberculoase constau din degenerescenţă sclerocazeoasă sau scleroatrofică a glandelor suprarenale.

La baza mecanismului de producere a bolii Addison stă o insuficienţă suprarenală cronică apărută în urma unui proces lezional, care determină scăderea secreţiei de aldosteron şi cortizol şi creşterea secreţiei de ACTH.

In patogenia asteniei sînt incriminaţi mai mulţi factori, printre care : scăderea glicogenului muscular, pierderea Na şi reţenţia K, cît şi insuficienţa androgenică, întotdeauna prezentă la aceşti bolnavi.

Pigmentarea excesivă este datorată hipersecreţiei de ACTH. O confirmare o constituie faptul că administrarea cortizolului provoacă diminuarea procesului de melanogeneză, prin inhibarea ACTH. In formele centrale de boală melanodermia lipseşte, ca rezultat al defi-

Scanned with OKEN Scanner

citului în ACTH.

Corticosteroizii intervin în toate stadiile metabolismului apei şi al electroliţilor. In boala Addison, datorită insuficienţei hormonilor mineralocorticoizi, există o eliminare crescută de Na,cu hipotonia sectorului extracelular şi cu tendinţa apei de a intra în interiorul celulelor pentru a restabili izotonia. Bilanţul sodic negativ se produce nu numai prin eliminare renală exagerată, dar şi prin intrarea Na în interiorul celulelor cu hiperhidratare celulară consecutivă. Rezultă o deshidratare extracelulară cu hipotensiune şi hemoconcentrare şi o îmbibare a celulelor cu apă. Consecutiv pierderii de Na prin urină, K este reţinut, spre a compensa în oarecare măsură hipotonia. Scăderea raportului Na plasmatic/Na urinar constituie deci un test important de diagnostic.

Consecutiv deshidratării extracelulare şi a hipotensiunii arteriale, filtrarea glomerulară scade, rezultînd o diureză diminuată. Tulburările de diureză se explică şi prin anularea antagonismului cortizol-vasopresină de la nivelul tubilor renali distali. La indivizii normali încărcarea cu apă blochează secreţia de ADH; la addisonieni apare opsiuria cu adevărată "intoxicaţie cu apă".

Tulburările cardiovasculare sînt în raport cu scăderea masei circulante, cu hemoconcentraţia şi cu diminuarea tonusului vascular şi a rezistenţei periferice, determinate de diminuarea steroizilor.

In boala Addison, tulburarea metabolismului glucidic se produce prin insuficienţa hormonilor glucocorticoizi, fiind diminuată neoglicogeneza hepatică. Activitatea insulinică nu este antagonizată de cortizol, explicînd tendinţa la hipoglicemie şi sensibilitatea exagerată a acestor bolnavi la insulină.

Tratament. In insuficienţa corticosuprarenală tratamentul trebuie aplicat cît mai precoce, pentru a putea obţine o restaurare cît mai întinsă a ţesutului glandular. Locul prim îl ocupă tratamentul antituberculos; acest tratament recuperează parţial parenchimul corticosuprarenal, ţesutul intact suferind o hipertrofie de compensaţie. Tratamentul cu tuberculostatice se începe în unităţi cu paturi, se continuă în ambulator, întocmindu-se fişa TSS. Se preferă asocierea izoniazidei (rimifon) cu streptomicină sau cu rifampicină (rifadin). Se va evita tratamentul PAS, Tebemicină (cycloserin) şi Nizotin (etionamid).

Tratamentul de substituţie urmăreşte înlocuirea deficitului

Scanned with OKEN Scanner

hormonal. Doza cea mai crescută se va administra dimineaţa. Pentru echilibrarea mineralocorticoidă, se administrează de 2 ori săptămînal 5-10 mg DOCA sau 1-2 mg aldosteron sau 50-100 µg - fluorohidrocortizon. Pentru echilibrarea glucocorticoidă se administrează zilnic 25-37,5 mg cortizon sau 20-30 mg cortizol.

Mineralocorticoizii restabilesc rezerva hidrosodică, dar nu corectează deficitul metabolic celular, de aceea nu se vor administra decît în asociere cu glucocorticoizii. Prednisonul sau dexametazonul nu sînt capabili să corecteze deficitul hormonal complex. Ca medicaţie adjuvantă se foloseşte vitamina C, testosteronul şi anabolizantele de sinteză.

In forma centrală, tratamentul de substituţie va fi efectuat numai cu glucocorticoizi, întrucît în această formă se menţine secreţia de aldosteron.

- Tratamentul crizei acute adrenale

In cursul bolii pot surveni crize acute, determinate de o serie de factori agresivi: frig, durere, eforturi fizice sau intelectuale, toxiinfecţii alimentare, intervenţii operatorii, infecţii, traumatisme şi unele medicamente, ca purgativele drastice, insulină, morfină sau tiroida. In asemenea cazuri, bolnavul va fi izolat într-o cameră caldă şi se va combate deshidratarea printr-o perfuzie de 500 ml soluţie cloruro-sodică 8,5‰ cu glucoză 5%, în care s-au adăugat 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon şi eventual 1 mg aldosteron, cu un ritm de 40-100 pic./minut. Intrucît acţiunea hemisuccinatului este de scurtă durată, se vor administra, după 12 ore, 100 mg acetat de cortizon i.m., urmat ulterior de 50 mg la 4 ore. La nevoie, perfuzia se poate repeta la 6 ore, fără a depăşi 3 litri în 24 ore. La acest tratament se va asocia şi DOCA, pînă la 30 mg pe zi (10 mg la 8 ore i.m.). Treptat, se va scădea doza de acetat de cortizon şi DOCA, în funcţie de starea clinică şi de ionogramă.

SINDROMUL CUSHING

Hipersecreţia permanentă de cortizol realizează un sindrom, care a fost identificat de Harvey Cushing în 1932. Acest autor a raportat 14 cazuri de boală, pe care le-a pus în legătură cu un adenom hipofizar bazofil (4 cazuri) sau cu o hiperplazie hipofizară bazofilă (10 cazuri). Statistici mai cuprinzătoare au fost cele raportate de Plotz (1952), care totalizează 189 observaţii şi ale lui Soffer

(1961), care însumează 450 de cazuri de sindrom Cushing.

Simptomatologie. Tabloul clinic se caracterizează prin obezitate, facio-tronculară, cu respectarea extremităţilor. Adipozitatea se instalează cu rapiditate, faţa se rotunjeşte, pomeţii devin eritrozici, proieminenţi, încît ochii par mici. La aceste semne faciale se adaugă hirsutismul, care realizează un aspect de "cap de bufniţă". Tesutul adipos se găseşte depus în special la faţă, regiunea mamară, subombilical şi la rădăcina membrelor. Ghemul de grăsime interscapular realizează aspectul de "gît de bivol". Pielea este subţire, se pigmentează, bulbii pilosi apar proieminenţi. La bărbaţi, părul devine abundent pe faţă, preauricular şi pe bărbie. La femei, un semn tipic îl constituie golfurile temporale, de tip masculin. Virilizarea rapidă şi accentuată se întîpneşte la bolnavi cu tumori suprarenale. Tegumentele pot prezenta pete echimotice, acnee, seboree, aspect marmorat al membrelor. Scăderea rezistenţei la infecţii favorizează apariţia de furuncule şi impetigo. Micozele sînt frecvent întîlnite. Tulburări trofice cutanate, sub formă de striuri purpurice sau de vergeturi, sînt prezente în 75% din cazuri. Ele sînt localizate mai frecvent în zona inferioară a abdomenului, la nivelul crestelor iliace, perioombilical, pe faţa internă a braţelor şi superointernă a coapselor. Coloraţia roşie-violacee se datorează reţelei capilare subdermice, vizibilă, ca urmare a degradării elastinei şi a ruperii fibrelor de colagen din derm.

Hipercatabolismul proteic antrenează o amiotrofie, predominentă în zonele proximale ale membrelor. Musculatura este în general hipertrofică, iar forţa musculară este scăzută. La 80% din cazuri apare osteoporoza, mai accentuată la coloana vertebrală şi coaste, respectînd oasele lungi. Osteoporoza se accentuează în timp, determinînd cifoză dorsală, cu dureri intense, ca rezultat al tasării corpilor vertebrali sau a fracturilor spontane cu semne de iritaţie radiculară. Examenul radiologic evidenţiază o transparenţă crescută şi deformarea corpilor vertebrali, care adeseori prezintă aspectul de lentile biconcave.

Hipertensiunea arterială sistolo-diastolică este întîlnită în 80% din cazuri şi evoluează obişnuit cu complicaţii (oculare, vasculare, renale etc.). Fiind consecutivă retenţiei de sodiu, nu se însoţeşte de creşterea secreţiei de renină.

Tulburările neuro-psihice sînt proporţionale cu gravitatea bolii. In 20% din cazuri, îmbracă forme accentuate, caracterizate

Scanned with OKEN Scanner

prin anxietate şi perioade schizoide, maniacale sau depresive. Cefaleea şi ameţelile sînt constante.

Tulburările genitale se manifestă la bărbaţi prin hipotrofie testiculară şi scăderea potenţei sexuale, iar la femei prin amenoree mută, fără valuri de căldură. Fertilitatea este scăzută. In unele cazuri, la bărbaţi apar fenomene de feminism (ginecomastie) şi regresia caracterelor sexuale secundare.

Examene paraclinice. Tulburările metabolismului glucidic sînt prezente în 50% din cazuri; sînt discrete, fiind puse în evidenţă HGPO. Diabetul steroid franc cu hiperinsulinism este întîlnit la 20% din observaţii. Cortizolul, intensifică mobilizarea lipidelor, constatîndu-se o hipercolesterolemie şi hiperlipidemie. In 20% din cazuri, excesul în cortizol şi corticosteron determină o alcaloză hipokaliemică. Bilanţul sodat este pozitiv, eliminarea urinară a Na scade, iar a K, Ca, creatininei şi acidului uric creşte. In unele cazuri se constată poliglobulie, hiperleucocitoză, limfopenie şi eozinopenie.

Cortizolul plasmatic creşte peste 20 µg% ml, şi nu mai respectă ritmul circadian (fenomenul poate fi întîlnit şi în traumatismele şi tumorile cerebrale, insuficienţă cardiacă, psihopatii). Cortizolul urinar liber (FLU) creşte peste 2oo/ug/24 h, iar 17-OHCS depăşesc 15 mg/24 h. Excreţia zilnică de 17-CS creşte pînă la 25 mg în hiperplazie şi depăşeşte 5o mg în caz de carcinom corticosuprarenal. DHA este crescut, îndeosebi în tumori, peste 3 mg/24 h. THS, absent în mod normal, apare în urina bolnavilor cu carcinom suprarenal.

In boala Cushing, rezultatele probei de stimulare la ACTH depind de etiologie. In forma hiperplazică, răspunsul asupra cortizolemiei şi a 17-OHCS este exploziv, în schimb, în neoplasmul corticosuprarenal, răspunsul este nul. Proba de frînare cu dexametazon determină o scădere moderată a cortizolemiei care rămîne deasupra lui 10 µg% ml.

Cantitatea de ACTH plasmatică este moderat crescută în forma hiperplazică corticosuprarenală şi accentuat mărită în forma paraneoplazică (pînă la 25o pg/ml). In schimb, în tumorile suprarenale ACTH-ul este scăzut. Administrarea metopironului creşte cu 100% acest hormon în hiperplazie şi nu îl modifică în forma tumorală. Testul la lizin-vasopresină nu creşte ACTH-ul în tumorile corticosuprarenale, îl creşte moderat în hiperplazie şi considerabil în adenomul hipofizar.

Forme clinice

I. Boală Cushing cu ACTH crescut, secundară unei disfuncţii

hipotalamice, determină hiperplazia celulelor corticotrope sau microadenoame hipofizare sau chiar o tumoră hipofizară. Aceste modificări hipofizare se asociază cu hiperplazia simplă sau micronodulară suprarenală.

II. Sindrom Cushing cu ACTH scăzut, secundar unei tumori suprarenale hiperfuncţionale cuprinde : adenomul benign, corticosuprarenalomul malign şi hiperplazia primară nodulară autonomă (Meador).

III. Tumori neendocrine viscerale secretate de ACTH - like (Liddle).

Diagnostic. Cînd simptomele cardinale sînt prezente, diagnosticul este uşor de precizat. In unele cazuri, sindromul este incomplet, manifestat prin obezitate şi hipertensiune arterială, fiind dificil de diferenţiat de obezităţile cu hipercorticism "de antrenament", care se ameliorează numai la regim hipocaloric.

Diagnosticul trebuie aprofundat în cazul hipercortizolismului, pentru a diferenţia forma hipotalamo-hipofizară de cea corticosuprarenală. Această diferenţiere se va baza pe cercetarea fundului de ochi şi cîmpului vizual şi pe examenul radiologic al şeii turceşti şi al regiunii renosuprarenale după retropneumoperitoneu, ca şi pe pielografie în vederea vizualizării modificărilor suprarenale. Arteriografia şi flebografia sînt contraindicate, întrucît dau accidente grave datorate friabilităţii vasculare. In prezent se recomandă cartografia suprarenală, cu 19-colesterol marcat cu ^{131}I sau selenium după prealabilă saturare a tiroidei cu iod şi inhibarea absorbţiei intestinale a colesterolului cu Cholestiramine. Indicaţii deosebit de utile se obţin prin ecotomografie cu ajutorul ultrasunetelor şi tomodensitometrie.

Deosebit de dificilă este diferenţierea formei tumorale de cea hiperplazică hipofizară sau corticosuprarenală.

a) Adenomul corticotrop reprezintă 1% din totalitatea tumorilor hipofizare. De regulă, este mic şi bine delimitat, nedeterminînd sindromul tumoral hipofizar. In 5% din cazurile de boală Cushing se întîlnesc microadenoame hipofizare asociate unei hiperplazii corticosuprarenale. In rare cazuri se constată însă şi semne locale, legate de prezenţa unei tumori hipofizare patente. In adenomul hipofizar elementul de diagnostic paraclinic esenţial îl constituie răspunsul exploziv al ACTH-ului la administrarea lizin-vasopresinei. Adenomul hipofizar poate apare şi după suprarenalectomii (10%), sindrom descris de Nelson şi caracterizat prin melanodermie intensă şi ACTH plasmatic accentuat crescut.

Scanned with OKEN Scanner

b) In hiperplazia corticosuprarenală (5%) bilaterală difuză sau nodulară simplă, varietate a bolii Cushing, retropneumoperitoneul evidenţiază hipertrofia suprarenalelor. Valoarea ACTH-ului moderat crescută, este amplificată de administrarea metopironului sau lizin-vasopresinei. Stimularea prin ACTH accentuează hipercortizolemia. Această formă se diferenţiază de displazia nodulară primitivă autonomă (Meador) caracterizată prin ACTH plasmatic scăzut şi test negativ la metopiron.

c) In adenomul suprarenal (10%) corticosuprarenala opusă este atrofiată. Rar (2%) pot fi întîlnite adenoame bilaterale. Administrarea superpregnelului nu diminuă, iar a ACTH-ului creşte moderat cortizolemia, răspunsul la metopiron fiind negativ.

d) Carcinomul suprarenal (10%) realizează un hipercorticism metabolic foarte virilizant care dă rapid metastaze în ficat, pulmon şi ganglioni. ACTH-ul plasmatic este scăzut, iar stimularea sau inhibarea suprarenalei nu modifică valorile steroizilor.

e) Au fost descrise cazuri de boală Cushing (10%) produse prin tumori pulmonare (40%), timice (20%), pancreatice (20%), tiroidiene etc. dezvoltate pe celulele rezultate din sistemul APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylase). Aceste tumori sînt capabile de a secreta un ACTH asemănător din punct de vedere imunologic cu cel hipofizar. Valorile plasmatice ale ACTH-ului sînt foarte crescute asociate unei alcaloze hipokaliemice şi unei hipercortizolemii, care nu se modifică la stimularea sau inhibarea corticosuprarenalei. Clinic, predomină astenia, melanodermia şi tulburările musculare.

Etiopatogenie. Boala este mai frecventă la femei (4/1), în special între 30-40 de ani. Netratată, duce în aproximativ 75% din cazuri în 4-5 ani, la exitus. La o parte dintre bolnavi evoluţia este mai lentă.

Modificările clinice şi paraclinice sînt determinate de hipercortizolismul endogen; terapia prelungită cu doze mari de ACTH sau cortizol determină instalarea unui tablou clinic asemănător. Intensificarea activităţii CRH poate genera o activitate crescută hipofizară (hiperplazie-adenom) şi corticosuprarenală (hiperplazie difuză sau microadenomatoasă) cu pierderea mecanismului reglator de inhibiţie. Hipercortizolismul mai poate fi determinat de o tumoră suprarenală, care inhibă puternic descărcarea de CRH-ACTH. Confirmarea existenţei unui hipercortizolism o reprezintă vindecarea bolii după suprarenalectomie bilaterală sau după anticortizolice.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. In forma hipotalamo-hipofizară se urmăreşte deprimarea secreţiei de CRH-ACTH. In acest scop, se aplică radioterapia hipofizară (5000-6000 r), izotopoterapia intraselară şi chiar hipofizectomia pe cale transfenoidală. Recent cu mai mare eficienţă se foloseşte cobaltoterapia. Iradierea hipofizei este urmată după 6-12 luni de reducerea activităţii gonadotrope, somatotrope şi mai puţin tireptrope. Crioterapia la -170° este puţin agresivă şi preferată de unii autori. Se pot folosi implante radioactive în hipofiză, cu Au^{198} sau Y^{90} introduse pe cale nazală prin reperaj stereotaxic. Hipofizectomia urmată de radioterapie pentru prevenirea recidivelor determină remisiuni în 70% din cazuri. In ultimul timp se efectuează microadenectomia hipofizară.

Ca tratament medicamentos a fost introdus de Krieger ciproheptadina (Periactine Merck) cu acţiune antiserotoninergică. In doză de 24 g/zi timp de 3-6 luni determină regresia sindromului metabolic, dar cu menţinerea dereglării ritmului nictemeral şi a ACTH-ului plasmatic. De asemenea, bromocriptina (Parlodel) inhibă axa corticotropă în boala Cushing.

In tratamentul formei periferice pe prim plan stă intervenţia chirurgicală.

In hiperplazia corticosuprarenală se efectuează suprarenalectomia bilaterală subtotală sau totală. Mortalitatea este aproximată la 10% (50% în a 15-a zi post-operator prin accidente tromboembolice). După suprarenalectomie, simptomele bolii se atenuează lent, în decurs de 1 an. Reuşita intervenţiei depinde de pregătirea preoperatorie şi de asistenţa postoperatorie. Pentru a evita insuficienţa corticosuprarenală, Luft recomandă suprarenalectomie unilaterală, urmată de iradiere hipofizară.

Suprarenalectomia este o metodă sîngerîndă cu risc operator, urmată de instalarea insuficienţei corticosuprarenale, şi în unele cazuri de apariţia unui adenom hipofizar secundar. Din aceste motive, s-a căutat să se introducă o serie de substanţe blocante ale steroidogenezei. Nelson şi Woodward în 1948 au arătat experimental proprietăţile necrozante ale unei substanţe insecticide Op'DDD. Bergenstal şi Hertz şi col. au utilizat această terapie în cancerul corticosuprarenal. Ulterior, Southren şi colab., în 1966, l-au folosit în tratamentul sindromului Cushing prin hiperplazie sau adenom suparenal cu regresia hipercortizolismului după 4-6 luni de administrare. Acest produs scade din a 15-a zi 17-OHCS urinari, dar nu modi-

Scanned with OKEN Scanner

fică cortizolul plasmatic decît după un interval mult mai îndelungat.

Doza de Op'DDD în caz de carcinom ajunge pînă la 2o g/zi, iar în hiperplazie de 5 g/zi, administrată în 3 prize, timp de minimum 6 luni. Dacă după acest interval nu se obţin rezultate favorabile, se trece la suparenalectomie. Acest tratament poate fi folosit şi preoperatpr pentru echilibrarea metabolică a bolnavilor sau în asocierea radioterapiei hipofizare.

Un loc aparte îl ocupă aminoglutetimidul (AG), Eliptène-Ciba utilizat iniţial în practica pediatrică pentru proprietăţile anticonvulsivante. Ulterior, s-a dovedit că determină manifestări de insuficienţă corticosuprarenală prin blocarea transformării colesterolului în delta-5-pregnenolon. In doze de 2 g/zi acest preparat a fost folosit în cancerul secretant suprarenal, în hipercorticismele paraneoplazice pentru ameliorarea simptomatologiei endocrine. In hiperplazia corticosuprarenală sînt suficiente 4 comprimate a 25o mg/zi.

In cursul tratamentului cu blocante ale steroidogenezei se va administra 2o-3o mg/zi hidrocortizon şi 5o µg 9 fluoro-hidrocortizon şi antihistaminice.

<u>In forma tumorală</u> se efectuează suprarenalectomie unilaterală, urmată de cobaltoterapie şi anticortizolice. Corticosuprarenala opusă de regulă, este atrofiată, de unde necesitatea asocierii unui tratament substitutiv cu cortizol. In corticosuprarenalom cu metastaze se administrează un anticortizolic (Op'DDD - ortoparaprim diclorodifenil dicloretan) asociat cu 5 - fluorouracilul dotat cu acţiune antimitotică.

SINDROMUL CONN

Hiperaldosteronismul primar, descris de Conn în 1954, este produs de o secreţie crescută de aldosteron, determinată de un adenom corticosuprarenal şi, mai rar (5% din cazuri), de o hiperplazie corticosuprarenală. Boala este mai frecventă la sexul feminin (2/1), vîrsta mai afectată fiind între 3o şi 5o de ani.

<u>Simptomatologie</u>. Boala se caracterizează clinic prin manifestări neuromusculare, cardiovasculare şi renourinare.

Pe fondul unei astenii permanente, în 35% din cazuri apar accese paroxistice de deficit muscular (pseudoparalizii), care interesează îndeosebi rădăcina membrelor. In timpul crizelor, reflexele osteotendinoase pot fi diminuate, fără a se nota tulburări obiective

de sensibilitate. In acest sindrom pot fi întîlnite manifestări de hiperexcitabilitate neuromusculară şi, la femei, crize de tetanie cu efect mediocru la administrarea calciului.

Hipertensiunea arterială, sistolo-diastolică este permanentă, moderată, bine tolerată, stabilă, adesea asimptomatică. Excepţional de rar hipertensiunea arterială îmbracă o formă severă; de regulă, se manifestă doar prin cefalee şi modificări discrete oculare, pînă la stadiul II Keith Wagener Barker.

Poliuria (cu nicturie) şi polidipsia, care pot fi intermitente, nu depăşesc 3ooo ml/24 h, iar densitatea urinei scade sub 1o12- rinichiul fiind refractar la administrarea ADH.

Sindromul umoral se caracterizează prin hipokaliemie (sub 3,5 mEq/l) şi eliminare crescută de K prin urină (peste 5o mEq/24h). Administrarea de K nu corectează hipokaliemia decît la doze mari, administrate timp îndelungat. Biopsia musculară evidenţiază carenţa potasică celulară, iar EKG arată subdenivelări de ST, apariţia undei U şi, uneori, negativarea undei T.

Bilanţul sodic este pozitiv, cu natremia normală sau discret crescută, ceea ce permite diferenţierea de hiperaldosteronismul secundar. In sindromul Conm reţenţia de sodiu este limitată, ceea ce împiedică apariţia edemelor.

Secundar eliminărilor de ioni de H^+ se produce o alcaloză metabolică extracelulară, cu creşterea bicarbonaţilor şi a pH-ului plasmatic. Alcaloza extracelulară este însoţită de o acidoză intracelulară produsă prin înlocuirea K cu Na şi H^+.

Menţionăm că ionograma trebuie să fie efectuată timp de 3 zile consecutive, în afara tratamentului cu salidiuretice, la un regim sodat de 12o mEq Na^+ pe zi, iar prelevarea sîngelui să fie făcută fără aplicarea garoului.

Poliuria este izostenurică (densitate egală la toate micţiunile) şi alcalină, datorită eliminării ionilor de H^+ sub formă de NH_4^-.

Activitatea reninei plasmatice (ARP) şi angiotensina sînt deprimate prin hipervolemie. Testul toleranţei la glucide evidenţiază uneori o curbă paradiabetică prin inhibarea secreţiei de insulină produsă de hipokaliemie, care blochează utilizarea fosforului în metabolismul glucidic. Uneori, se poate constata o hipocalcemie şi hipomagnezemie, cu modificări EMG caracteristice tetaniei.

Aldosteronemia depăşeşte 15 ng% ml. Eliminarea urinară a al-

Scanned with OKEN Scanner

dosteronului creşte pînă la 55 µg/24 h, iar a tetrahidroaldosteronului peste 60 µg/24 h.

Retropneumoperitoneul sau aortografia nu precizează sediul formaţiunii decît în 20% din cazuri. Flebografia suprarenaliană (nu lipsită de accidente) indică prezenţa adenomului la 60% din cazuri. Metoda de elecţie pentru precizarea sediului formaţiunii o constituie scintigrama suprarenală cu iod colesterol marcat radioactiv sau ecotomografia ultrasonică. Dozarea aldosteronului în ţesutul tumoral arată valori de 3o de ori mai crescute faţă de suprarenala normală. Greutatea adenomului nu depăşeşte 6 g, iar diametrul măsoară sub 3 cm.

Forme clinice :

- hiperaldosteronism primar (sindrom Conn),
- hiperaldosteronism secundar reducerii volumului plasmatic şi/sau natremiei, cu activitatea renin plasmatică crescută, întîlnit în hipertensiunea arterială (malignă, renovasculară, sau în cea esenţială tratată cu diuretice), diabetul zaharat, terapia cu contraceptive, sarcina complicată, cirroza hepatică, sindromul nefrotic, tromboza venei cave sau renale etc.)

Patogenie. Hipersecreţia de aldosteron, relativa autonomie faţă de ACTH şi intervenţia asupra capitalului sodat explică simptomele acestui sindrom. Conţinutul crescut al Na în peretele vascular şi reactivitatea crescută la acţiunea aminelor presive, determină hipertensiunea arterială. Celelalte simptome apar prin scăderea potasiului plasmatic şi celular, cu inversarea raportului Na/K. Alcaloza metabolică pronunţată împiedică ionizarea calciului şi favorizează apariţia manifestărilor de hiperexcitabilitate neuromusculară. Sindromul poliuropolidipsic se explică prin răspuns deficitar al tubului distal la acţiunea ADH-ului.

Diagnostic. Diagnosticul clinic se bazează pe asocierea hipertensiunii arteriale cu astenie marcată şi cu sindromul poliuropolidipsic în prezenţa hipokaliemiei şi a hiperkaliuriei.

In hiperaldosteronismul secundar, fuga de K este moderată, hipernatremia lipseşte, iar aldosteronuria este mult mai crescută faţă de cel primar. In sindromul Conn, activitatea reninei plasmatice şi cantitatea serică de angiotensină sînt scăzute, spre deosebire de hiperaldosteronismul secundar, iar ortostaza şi regimul sărac în sodiu nu creşte ARP.

La bolnavii cu sindrom Conn, încărcarea cu ClNa 2oo mEq/zi

timp de 5 zile este incapabilă de a diminua eliminarea urinară de aldosteron, iar administrarea a numai 2 ng/kg/mn de angiotensină (testul Kaplan) evidenţiază o reactivitate exagerată vasculară. In hiperaldosteronismul secundar sînt necesare doze mult mai crescute- 15 ng/kg/mn pentru a obţine un răspuns minim. De asemenea, administrarea de 1o mg DOCA de 2 ori pe zi, timp de 3 zile, sau de 4oo /ug 9 - alfa fluorohidrocortizon, pe zi, acelaşi interval de timp, nu modifică producţia de aldosteron, pe cînd la normali o scade cu 50%.

In sindromul Conn este dificilă diferenţierea formei hiperplazice de adenomul suprarenal. In hiperplazia corticosuprarenală, tabloul biologic este mai atenuat, ortostaza şi încercarea sodată diminuă moderat secreţia de aldosteron.

Dozarea reninei plasmatice şi a aldosteronului în eşantioane de sînge prelevat prin cateterism, la nivelul vărsării venelor renale în vena cavă inferioară, cît şi focalizarea tumorii prin metode radiologice permit această diferenţiere.

Diagnosticul diferenţial :

- hipokalemiile de origine digestivă (stenoză pilorică, diree acută sau cronică) şi de origine renală;
- paralizia periodică familială Westphal, în care hipokaliemia se asociază cu hipokaliurie şi cu creşterea K intracelular;
- sindromul Bartter (1962), determinat de hiperplazia aparatului juxtaglomerular, cu hiperaldosteronism secundar asociat unei tensiuni arteriale normale;
- sindromul Biglieri, Herron şi Brust (1966) caracterizat prin hipertensiune arterială, alcaloză hipokaliemică şi amenoree primară. Administrarea timp de 2 săptămîni a dexametazonului (2 mg/zi) sau aldactonei (2oo-3oo mg/zi), în acest caz determină dispariţia tabloului morbid;
- sindromul Liddle (1963) este considerat ca o tulburare funcţională a celulelor tubulare de natură enzimatică, cu hipertensiune arterială, alcaloză hipokaliemică şi sindrom poliuropolidipsic şi răspuns favorabil la administrarea triamterenului (Tériam 2oo-4oo mg/zi).

Tratament. In adenomul suprarenal tratamentul este chirurgical (suprarenalectomie unilaterală) cu prognostic excelent în 85% din cazuri. Excepţii fac cazurile asociate cu leziuni renale. In hiperplazia corticosuprarenală nu se va efectua intervenţia operatorie. In

Scanned with OKEN Scanner

aceste cazuri, cît şi în formele inoperabile, se poate administra aldactona în doze de 200-500 mg/zi (3-5 mg/corp pe zi). Acest produs creşte eliminarea de Na, diminuă concentraţia tisulară în aldosteron, fără a opri însă hiperproducţia acestui hormon.

Spirolactonele nu sînt lipsite de inconveniente (diminuarea potenţei sexuale, apariţia ginecomastiei la bărbat şi a tulburărilor menstruale la femei), putînd fi intercalat un tratament cu amilorid (Modamide) 40 mg/zi, cu efect hipotensor. De asemenea, se poatea asocia hidroclorotiazida, care intervine ca o spirolactonă.

SINDROMUL SUPRARENOGENITAL

Sindromul suprarenogenital (SSG) este determinat de un exces al androgenilor corticosuprarenali, care provoacă diferite grade de perturbare a sexualizării, în raport cu perioada în care se produce (embrio-fetală, prebuberală, adultă). Aceste perturbări sînt mai penibile la sexul feminin, la care au un caracter heterosexual, decît la sexul masculin, la care sînt izosexuale.

Individualizarea SSG a fost făcută în 1910 de Apert.Gallais, elevul său, a descris formele neonatale, caracterizate prin tulburări genitale şi digestive asociate unei hiperplazii corticosuprarenale. Ulterior, au fost descrise mai multe tipuri de hiperplazii, dintre care numai 3 se încadrează net în SSG. Factorul comun îl constituie deficitul în cortizol printr-un blocaj enzimatic al steroidogenezei, cu hipersecreţie secundară de ACTH şi hiperproducţie pe linie androgenă.

Simptomatologie. Excesul hormonilor androgeni, apărut la fete în perioada embrio-fetală pînă în luna a 5-a, determină apariţia unui pseudohermafroditism feminin (PHF) suprarenal. Dacă excesul apare mai tîrziu, după diferenţierea sinusului uro-genital, determină virilism fără malformaţii genitale la fete şi macrogenitosomie(pseudopubertate precoce) la băieţi.In perioada prepuberală, hipercorticismul androgen determină la ambele sexe o pseudopubertate precoce, heterosexuală la fete şi izosexuală la băieţi.

I. Sindromul suprarenogenital apărut în viaţa intrauterină se caracterizează prin dificultăţi în precizarea sexului nou-născutului, datorită malformaţiilor tractului genital.

a) La fetiţe, se constată că organele genitale externe prezintă diferite grade de masculinizare. Clitorisul este hipertrofiat, buzele mari iau aspect scrotal, nimfele se atrofiază , iar ovarele,

uterul şi vaginul sînt hipoplazice. In acest sindrom, segmentele tractului genital derivate din canalele lui Müller (trompele, uterul, porţiunea superioară a vaginului), care se diferenţiază în primele 2 luni şi jumătate sînt conformate normal; după această dată, partea inferioară a vaginului şi uretra, derivate din sinusul uro-genital, a căror diferenţiere se termină în luna a 5-a, iau aspectul masculin, ca rezultat al excesului hormonal androgen.

Prader descrie la fete 5 tipuri de intersexualitate a organelor genitale externe, în funcţie de precocitatea şi intensitatea excesului androgen.

Tipul 1 : hipertrofie clitoridiană unică;

Tipul 2 : hipertrofie clitoridiană mai importantă, labii mari, cu orificiile vaginal şi ureteral separate, dar care se deschid într-un vestibul unic în pîlnie;

Tipul 3 : hipertrofie marcată clitoridiană, fuziune parţială a plicilor genitale (pseudoscrot), sinus urogenital, în fundul căruia sînt orificiile uretral şi vaginal;

Tipul 4 :clitoris peniform cu prepuţ bine dezvoltat, orificiu perineal unic, plicile genitale spre tipul scrotal, deschiderea vaginală uneori ureterală, alteori aparatul genital separat;

Tipul 5 : clitoris peniform, cu prepuţ circular şi deschidere uretrală în vîrf, labiile de aspect scrotal.

După naştere se constată o accelerare a creşterii staturale şi ponderale. La 2-5 ani apar perii pubieni şi axilari, o tendinţă spre obezitate, se dezvoltă musculatura, apare seboreea şi acneea, vocea se îngroaşă. La 12-15 ani, ca rezultat al excesului androgen, menstrele nu apar, glandele mamare sînt atrofiate, bazinul rămîne îngust, pe cînd centura scapulară se dezvoltă. Aspectul morfologic este de virilism cu hipertricoză pe membre, torace şi faţă.

b) La băieţi, hiperandrogenia din perioada intrauterină determină o macrogenitosomie. Noul născut nu prezintă modificări caracteristice, dar în scurt timp greutatea depăşeşte valorile normale, penisul se dezvoltă exagerat, apar erecţii; testiculele rămîn de regulă mici. In anii următori, se dezvoltă musculatura şi apar peri pubieni.

II. Sindromul suprarenogenital cu apariţie tardivă realizează o pseudopubertate precoce, izosexuală la băieţi şi heterosexuală la fete, urmată de o pubertate disarmonică (hirsutism la băieţi şi virilism la fete). Pielea este uscată şi fină, acneea frecventă. La

Scanned with OKEN Scanner

băieţi, testiculele şi penisul rămîn mici, iar spermatogeneza şi ejacularea lipsesc. La fete, clitorisul se măreşte, vocea se îngroaşă, glandele mamare nu se dezvoltă şi menstrele nu apar. La aceste tulburări de sexualizare se adaugă o serie de manifestări trofice şi metabolice, obezitate, atriuri cutanate, hipotrofie staturală. Vîrsta osoasă este în avans, cu închiderea rapidă a cartilajelor de creştere. Schimbarea dentiţiei se face precoce.

III. Sindromul suprarenogenital la adulţi se caracterizează prin fenomene de virilizare, tulburări metabolice şi trofice.La femeie apare virilismul cu semne de defeminizare. Astfel, se dezvoltă musculatura, se îngroaşă vocea, apar tulburări menstruale, astenie, cefalee, furunculoză, HTA şi tulburări glucidice. La bărbaţi, sindromul este mult mai rar întîlnit şi se manifestă prin exagerarea caracterelor sexuale secundare, îndeosebi a hirsutismului.

In cazuri rare (peste 1oo observaţii din literatură), mai ales la adultul tînăr, pot apare tumori maligne corticosuprarenale feminizante prin exces de estrogeni, care determină apariţia ginecomastiei, căderea părului, îndeosebi de pe faţă, pigmentare areolară, atrofia testiculelor, impotenţă sexuală, HTA etc.

Examene paraclinice. Eliminarea urinară a hormonilor gonadotropi este scăzută. FSH şi LH plasmatic sînt diminuate. La pubertate, administrarea LH-RH determină un răspuns diminuat asupra gonadotropilor.Dozarea 17-CS arată o creştere marcată de la 2o mg/24 h pînă la 3oo mg/24 h; valori sporite ale estrogenilor, ca şi creşterea DHA constituiesc semne de malignitate. Modificări caracteristice pentru SSG sînt creşterea ACTH-ului plasmatic şi a steroizilor pînă la nivelul blocajului enzimatic.Pentru diferenţierea formelor hiperplazice difuze de tumorile corticosuprarenale, se pot folosi probele de stimulare cu ACTH sintetic (tetracosactid) şi de inhibare cu dexametazon (superprednol). In hiperplazia congenitală, administrarea ACTH-ului creşte considerabil 17-CS fără a modifica cortizolemia, iar dexametazonul scade valoarea 17-CS. In formele tumorale, stimularea sau inhibarea glandei nu antrenează modificări ale steroizilor, întrucît tumora secretă independent de hipofiză.

Examenul radiologic efectuat după retropneumoperitoneu,urografie, aortografie, flebografie pune în evidenţă o eventuală tumoră. Tumorile mici scapă acestor examene, fiind necesară efectuarea cartografiei suprarenale sau ecotomografia ultrasonică.

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice

1. Hiperplazia virilizantă pură congenitală sau sindromul Marchand-Wilkins, reprezintă 90% din totalitatea cazurilor de SSG. In acest sindrom există un deficit parţial de 21-hidroxilază, cu oprirea biosintezei steroidiene la stadiul de 17-OH progesteron şi eliminarea crescută a celui mai important metabolit, pregnanetriolul.

2. Hiperplazia virilizantă sau sindromul Debrè Fibiger se caracterizează printr-un deficit al secreţiei de cortizol şi de aldosteron, secundar unui blocaj total al 21-hidroxilazei. Tulburările apar de regulă, după naştere, în a 2-a lună : prin vărsături, hipotonie musculară, întîrzieri în creşterea ponderală, uneori convulsii, asociate unui bilanţ hormonal de tip addisonian(hiponatremie şi creşterea natriurezei).

3. Hiperplazia corticosuprarenală virilizantă cu HTA sau sindromul Bongiovani-Eberlein, reprezintă 3% dintre SSG. Carenţa în 11-hidroxilază opreşte steroidegeneza la compusul S (11-dezoxicortizol) şi la DOC, fenomen reflectat în creşterea eliminării de THS şi pregnanetriol. Retenţia sodică consecutivă duce la apariţia HTA. De regulă, boala este diagnosticată la vîrsta adultă, la bolnavi cu HTA şi ACTH crescut.

Celelalte forme de hiperplazie suprarenală nu se însoţesc de un sindrom hiperandrogenic :

- Hiperplazia suprarenală prin blocaj de 20-22 desmolază (sindromul Prader-Gurtner) apare prin deficit de transformare a colesterolului în pregnenolon, realizînd o insuficienţă globală corticosuprarenală asociată unei hipertrofii lipoidice, suprarenale. Clinic, bolnavii prezintă un tablou de insuficienţă corticosuprarenală gravă. Organele genitale externe sînt totdeauna de tip feminin, indiferent de sex, fenomen explicat prin blocajul simultan al sintezei androgenilor testiculari.

- Hiperplazia suprarenală prin deficit de 3-beta hidroxisteroid dedrogenază (Bongiovani-1961) se caracterizează prin lipsa transformării pregnenolonului în progesteron. De regulă, acegti copii mor prin "criză adrenală". La sexul feminin apar semne discrete de virilism,iar la sexul masculin, tulburări de sexualizare (PHM) prin defect de secreţie a androgenilor testiculari.

- Hiperplazia suprarenală (Biglieri) prin deficit de 17-hidroxilază realizează un infantilism sexual cu HTA şi alcaloză hipokaliemică.

Scanned with OKEN Scanner

Prin acest blocaj este păstrată linia mineralo-corticoidă reflectată în creşterea DOC şi corticosteronului. Administrarea de dexametazon sau spirolactone normalizează tabloul clinic.

- Blocajul prin deficit de hidroxilare la C_{18}, cu dimunuare a secreţiei de aldosteron a fost descris de Ulick şi colaboratori.

- In enzimopatia prin exces de etiocolanolon izolată de Cara şi Gardner, cortizoloterapia duce la dispariţia stării febrile.

Diagnostic. Diagnosticul clinic în SSG se bazează pe prezenţa ambiguităţii organelor genitale externe şi, în unele cazuri, pe asocierea unui sindrom de tip addisonian sau a unei HTA. In scop diagnostic, se efectuează ionograma şi dozările plasmatice ale steroizilor corticosuprarenali şi a metaboliţilor lor urinari. In vederea stabilirii sexului, cercetarea cromatinei sexuale şi cariotipului sînt deseori necesare.

Etiopatogenie. Frecvenţa SSG congenital este estimată de Prader 1/5000 de naşteri. Transmiterea bolii se face în mod recesiv autosomal, cu predominenţă la sexul feminin (75%). Afecţiunea apare ca rezultat al unui proces hiperplazic (cu o greutate ce poate atinge 50 g) sau tumoral corticosuprarenal. In forma congenitală, există totdeauna o hiperplazie corticosuprarenală. Virilizarea prepuberală se datorează mai curînd unei tumori, iar postpubertar, creşte din nou frecvenţa hiperplaziei suprarenale.

In SSG congenital, dezechilibrul dintre hipofiză şi corticosuprarenală este secundar blocării la un anumit nivel al steroidogenezei sub influenţa unei gene mutante recesivă autosomală. Deficitul emzimatic produce scăderea secreţiei de cortizol, cel mai puternic inhibitor al secreţiei de ACTH. Ca urmare, apare o defrînare hipofizară cu exces de ACTH, care antrenează hiperplazia corticosuprarenală bilaterală şi consecutiv, hipersecreţie de androgeni, întrucît sinteza zonei reticulate rămîne neatinsă. Hormonii androgeni inhibă gonadotropii hipofizari şi, în consecinţă, gonadele rămîn hipotrofice. In cazul unei blocări chiar la începutul steroidogenezei apar forme hiperplazice în care, la carenţa în cortizol se adaugă un deficit în mineralocorticoizi, realizînd un sindrom "de pierdere de sare"; cînd blocajul este global, insuficienţa de androgeni şi de la nivelul testiculelor realizează o feminizare a organelor genitale.

In hiperplazia corticosuprarenală cîştigată a fost incriminată o reactivitate crescută a corticosuprarenalei faţă de gonadotropi sau o manifestare întîrziată a unui deficit enzimatic congenital.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. In formele congenitale, excesul de androgeni va fi combătut prin administrare de cortizol, care inhibă hipersecreţia de ACTH. Tratamentul cuprinde o perioadă de atac şi una de întreţinere. In prima perioadă, se administrează zilnic pînă la 25 mg/m^2 cortizol (Hidrocortisone Roussel) pe cale i.m., timp de 3o de zile. Tratamentul de întreţinere se face pe cale orală cu doze minime 1o mg la copil şi 2o mg la adult, întrucît o doză crescută antrenează la copii, oprirea creşterii staturale. Tratamentul cu cortizol trebuie efectuat permanent, 75% din doză va fi administrată seara, urmărindu-se periodic gradul de deprimare a testosteronemiei şi a excreţiei urinare de 17-CS. Scopul tratamentului cu cortizol este de a prelungi perioada de creştere staturală, de a declanşa apariţia pubertăţii şi de a diminua agresivitatea. Pentru a evita corticoizii cu acţiune puternică de retenţie hidrosodată, după pubertate se preferă administrarea de prednison, prednisolon sau dexametazon.

In formele cu deficit mineralocorticoid se va asocia DOCA (5-1o mg/zi) sau 9-alfa fluorohidrocortizonul (Astonin) 25-5o µg pe zi, iar în cele cu HTA se preferă dexametazonul 1 mg/zi.

Tratamentul chirurgical va avea în vedere corectarea malformaţiilor tractului genital, care se vor face între 1-2 ani, întrucît după această vîrstă nu se mai poate schimba sexul legal. Dacă diagnosticul de SSG este pus la pubertate la o fetiţă care s-a dezvoltat ca băiat, se vor face intervenţii plastice pentru a da subiectului o morfologie cît mai masculină.

In perioada pubertară se va asocia tratamentul cu estrogeni (Stilbestrol) Dietilstilbestrol 2 mg/zi, pentru dezvoltarea caracterelor sexuale secundare şi apariţia menstrelor.

In tumorile corticosuprarenale se va interveni chirurgical cu aceleaşi pregătiri pre- şi postoperatorii ca în sindromul Cushing.

F E O C R O M O C I T O M U L

Feocromocitomul (suprarenalomul hipertensiv, hipernefromul medular) este o tumoră secretantă a ţesutului medulosuprarenal cromafin (80% din cazuri). Ganglioneuronul mult mai rar întîlnit, de regulă benign, se dezvoltă pe celulele ganglionare simpatice adulte. Tumorile maligne cu aceeaşi origine celulară sînt denumite ganglioneuroblastoame. La copii (80% din cazuri) pot surveni tumori maligne dezvoltate din celulele embrionare ale crestei neurale (simpatoblaste)

Scanned with OKEN Scanner

cunoscute sub denumirea de neuroblastoame sau simpatoblastoame. Prezenţa acestor tumori determină un sindrom hipercatecolic, produs prin exces de adrenalină, noradrenalină, dopamină, caracterizat prin HTA permanentă sau crize de HTA paroxistică pe fond de tensiune arterială normală sau crescută. Individualizarea sindromului a fost efectuată în anul 1922 de către Labbé, Tinel şi Doumer.

I. Simptomatologie. In feocromocitom, tabloul clinic se caracterizează în 25% din cazuri prin crize de HTA paroxistică, a căror apariţie poate fi provocată de diferiţi factori, emoţii, efort fizic, compresiune abdominală, schimbare bruscă de poziţie, ingerare de alcool, mese copioase; alteori, criza apare fără o cauză declanşatoare aparentă.

Debutul crizei este brutal, cu dureri violente în gambe şi cefalee atroce cu locaşizare mai ales occipitală. La aceste semne se adaugă o paloare impresionantă, vertije, tahicardie, tremurături, ameţeli şi furnicături în extremităţi. Bolnavii transpiră abundent, sînt anxioşi, ochii devin strălucitori, pupilele sînt dilatate şi tegumentele reci. Deseori se notează dureri epigastrice însoţite de greţuri sau vărsături, dureri toracice constrictive, dureri precordiale, retrosternale şi lombare, tenesme vezicale. In cazuri grave, se pot constata pareze trecătoare, convulsii, lipotimii, amauroză şi chiar afazie.

Pulsul este accelerat (100-120 pe minut), iar tensiunea arterială considerabil crescută, ajungînd la 250-300 mmHg pentru cea sistolică şi 150-160 mmHg pentru cea diastolică. Se observă frecvent hipertrofie ventriculară stîngă, tulburări de ritm cardiac, extrasistole izolate sau în salve, bigeminism, fibrilaţie ventriculară. EKG arată alungirea spaţiului QT, subdenivelarea segmentului ST şi prezenţa undei U atribuită miocarditei specifice excesului de catecolamine.

In cursul crizei, care poate dura de la cîteva minute pînă la 3-4 ore, se observă o creştere bruscă a temperaturii, o azotemie, hiperglicemie, poliglobulie, limfocitoză. In cele 24 ore care urmează crizei, poate apare hipokaliemie, albuminurie cu sau fără hematurie şi glicozurie. Terminarea crizei este marcată printr-o reacţie vagală cu vasodilataţie generalizată, poliurie, sialoree, scăderea T.A. şi senzaţie de epuizare.

Criza se poate complica cu edem pulmonar acut, infarct de miocard, hemoragie cerebrală sau retiniană, insuficienţă cardiacă, comă uremică şi colaps legat de o bruscă vasodilataţie. După o perioadă

de timp variabilă, aceste crize de HTA se pot transforma într-o hipertensiune permanentă, adeseori severă şi instabilă.

II. In 60% din cazuri apare de la început o HTA asociată cu cefalee, crize sudorale şi vertije. Această formă de HTA permanentă se întîlneşte la bolnavi slabi, anxioşi şi la care apare frecvent hipotensiune în ortostatism.

III. O formă clinică gravă şi rară o constituie hipotensiunea arterială asociată unei tahicardii şi unor manifestări clinice ce amintesc abdomenul acut.

In unele cazuri, crizele sînt incomplete, atenuate, rezumate la o uşoară cefalee, tulburări de ritm izolate, dureri precordiale, parestezii în membre şi HTA. Au fost descrise şi forme asimptomatice, diabetice etc.

In feocromocitom, HTA se însoţeşte de numeroase simptome cardiovasculare, neurologice, oftalmologice (alterări ale FO) şi metabolice. Mai frecvent se întîlnesc semne de hipertiroidie şi diabet zaharat.

Examene paraclinice. Rareori examenul radiologic poate arăta sediul tumorii sau calcificări în formaţiunea tumorală (mai ales în neuroblastoame). Retropneumoperitoneul (rar folosit în prezent) şi urografia intravenoasă nu decelează întotdeauna tumora. Arteriografia sau flebografia pot evidenţia vascularizaţia tumorii. Ecotomografia ultrasonică permite vizualizarea tumorii. Scintigrama suprarenală prin iod, colestrol şi tomodensitometria nu aduc rezultate superioare.

Dozarea adrenalinei (o,5 µg%ml) şi a noradrenalinei (5 µg%ml) plasmatice prin fluorimetrie arată valori crescute; are valoare practică în cursul unui puseu hipertensiv sau în cursul cateterismului etajat al venei cave. Creşterea marcată a catecolaminelor urinare totale peste 1ooo µg/24 h prin metoda fluorimetrică (cantitatea normală 3oo µg/24 h) clarifică diagnosticul. Creşterea în urină a adrenalinei peste 2o µg/24 h, a noradrenalinei peste 7o µg/24 h şi dopaminei peste 2oo µg/24 h este un element important în diagnostic. De asemenea, se găsesc crescuţi derivaţii metoxilaţi (metadrenalina şi normetadrenalina) peste 3 mg/24 h (valoare normală sub 1 mg/24 h). Dozarea urinară a acidului vanilmandelic (5 metoxi-4-hidroximandelic), metabolit al catecolaminelor creşte peste valoarea normală de 5 mg/24h (în absenţa consumului de ceai, cafea, vanilie, banane, aspirină, alfametil DOPA etc.). In feocromocitom poate ajunge pînă la 5o mg/24 h.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul este uneori dificil, deoarece, din cauza duratei reduse a crizelor, medicul nu prinde bolnavul în acces. Cu excepţia tumorilor voluminoase (15 % din cazuri), examenul local nu permite depistarea tumorii, care scapă palpării. Tabloul clinic este dominat de simptomele dureroase şi de cele determinate de HTA. Dificultăţile de diagnostic apar mai ales în formele cu HTA permanentă, întrucît tulburările viscerale complică tabloul clinic. Thomas, Roth şi Kvale subliniază importanţa asocierii sudoraţiei intense, cefaleei şi palpitaţiilor. În 25% din cazurile de feocromocitom, diagnosticul este descoperit în sarcină (şoc adrenalimic în cursul naşterii). Absenţa hiperuricemiei îl diferenţiază de o criză de eclampsie. La copil, sindromul hipercatecolic îmbracă o formă gravă.

O serie de probe funcţionale urmăresc să provoace o criză hipertensivă sau să obţină scăderea tensiunii arteriale. Testul la histamină şi clorhidrat de tiramină care determină un acces tensional sînt periculoase şi neconcludente. Testul la glucagon 1 mg i.v. sau la sulpirid (Dogmatil) 100 mg i.m. determină numai în feocromocitom creşterea tensiunii arteriale cu 40 mmHg.

Proba la regitină (Fentolamină), în trecut considerată ca un test de elecţie, dă numeroase erori, recomandîndu-se abandonarea sa. Harrison şi col. propun folosirea testului posturii ("tilt test"), care indică o diferenţă semnificativă a noradrenalinei în două mostre urinare din poziţia de clinostatism în poziţia de ortostatism la 70°.

In 10% din cazuri, feocromocitomul este malign, putînd da metastaze osoase, hepatice, ganglionare şi pulmonare. In aceste cazuri, se constată creşcută, mai ales valoarea dopaminei.

Etiopatogenie. Feocromocitomul se întîlneşte la 1% dintre hipertensivi. Este mai freevent la femei, între 30-40 de ani. In 90% din cazuri, feocromocitomul este un adenom benign şi în 10% malign. De regulă, este unilateral (10:1), localizat mai freevent în suprarenala dreaptă. Volumul tumorii este variabil, de la dimensiunile unei nuci pînă la un cap de făt. Tumora refulează corticosuprarenala, care rămîne intactă. Prezenţa feocromocitomului la mai mulţi membri ai aceleiaşi familii a făcut să se considere că boala este ereditară cu mod de transmitere autosomală dominantă cu penetranţă variabilă. Se asociază uneori cu tumori ale hipofizei sau paratiroidei şi tiroidei (carcinom medular) în cadrul sindromului Sipple (1961), ca poliadenomatoze endocrine adesea familiale. De asemenea, feocromocitomul coexistă cu

facomatozele (scleroza tuberoasă Bourneville, neuroangiomatoza Von Hippel-Lindau, angiomatoza encefalotrigeminală Sturge Veber Crable). Neurofibromatoza Recklinghausen se asociază frecvent cu feocromocitomul.

Simptomatologia clinică şi paraclinică este produsă de excesul de catecolamine, determinat de o tumoră care se dezvoltă din medulara suprarenalei sau din lanţul simpatic (paragangliom). In sprijinul acestei afirmaţii este dovada dispariţiei tabloului morbid după ablaţia tumorii. Se consideră că adrenalina, care se inactivează rapid, determină criza de hipertensiune paroxistică, pe cînd noradrenalina, care creşte considerabil rezistenţa periferică prin vasoconstricţie generalizată,ar provoca HTA permanentă. Noradrenalina acţionează numai asupra alfa receptorilor, pe cînd adrenalina acţionează şi asupra receptorilor beta vasodilatatori şi cardioacceleratori. Incărcarea organismului cu substanţe simpaticomimetice se traduce printr-o simptomatologie polimorfă, în funcţie de cantitatea aminelor presive elaborate de tumoră şi de receptivitatea tisulară individuală. Dintre efectele alfa cităm : vasoconstricţia periferică,paloarea, HTA, transpiraţia şi pareza intestinală, iar dintre efectele beta : tulburări de ritm cardiac, vasodilataţia cerebrală, coronariană şi musculară, hiperglicemie, pseudohipertiroidie. Unii autori au clasificat tumorile cromafine după conţinutul diferit în catecolamine. Astfel, hipertensiunea este permanentă atunci, cînd predomină efectele alfa, prin vasoconstricţia întregului arbore arteriolar. Cînd efectele alfa se exprimă intermitent, manifestarea clinică este o criză de HTA paroxistică. Cînd predomină efectele beta, tensiunea arterială poate fi normală, dar apar tulburări de ritm cardiac, anxietate, tremurături etc. Cînd efectele alfa şi beta se combină, alături de HTA se întîlnesc tulburări metabolice (creşterea AGL, MB şi hiperglicemie). Hipotensiunea ortostatică este mai frecvent întîlnită în tumorile maligne, ea apare datorită scăderii sensibilităţii receptorilor vasculari sau reducerii masei sanghine prin plasmaforeză.

In feocromocitom, hipovolemia determină o activare a sistemului renin-angiotensină-aldosteron. Ca urmare a acestui fenomen, retenţia sodată conferă un caracter grav hipertensiunei arteriale din feocromocitom.

<u>Tratament</u>. In criză, tratamentul se efectuează cu adrenolitice şi vasodilatatoare. Regitina, alfa blocant adrenergic de scurtă

Scanned with OKEN Scanner

durată se administrează în doze de 5-1o mg i.m. sau i.v., repetînd doza la 4-6 ore. Folosirea (Dibenzyline) phenoxibenzaminei, alfa blocant cu acţiune îndelungată în doză iniţială de 4o mg pînă la 12o mg/zi per os nu a dat rezultatele scontate, întrucît determină hipotensiune arterială şi tulburări de ritm cardiac. In acest ultim caz, se pot folosi blocanţi ai beta receptorilor, propranololul 4o mg/zi per os sau atenololul(Tenormine) în prezenţa unui receptor alfa adrenergic pentru a preîntîmpina deblocarea acestor receptori care pot agrava puseele de HTA. In acest scop, a fost introdus recent labetalolul cu efect de blocaj pe alfa şi beta receptori. Blocarea sintezei catecolaminelor se realizează şi prin alfa metil-para tirozină (MK 781) în doză de 5oo mg/zi per os. Acest produs împiedică transformarea tirozinei în DOPA.

Tratamentul tumorii este chirurgical. Extirparea adenomului cere o pregătire preoperatorie cu echilibrare neuropsihică.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI

O V A R U L

Morfologie. Glande perechi, ovoide, situate în micul bazin cu dimensiuni variabile, în funcţie de vîrstă, au volum maxim la femeia adultă cînd măsoară 4/2/1,5 cm.

Ovarul este format din 2 zone : cea periferică, numită corticala, constituită dintr-o reţea conjunctivo-vasculară, în ochiurile căreia se găsesc foliculii, şi o zonă centrală-medulara-formată din stromă, fibre elastice, vase, nervi şi rezidii embrionare (rete ovarii, rezidii Wolfiene tubulare).

Fiziologie. La femeia adultă ovarul are 2 funcţii cu evoluţie ciclică, în cadrul reproducerii: ovogenetică şi endocrină.

a) Funcţia ovogenetică constă din producerea aproximativ lunară a unui ovul matur apt de a fi fecundat. In tot cursul perioadei fertile a femeii, ajung la maturitate un total de 45o-5oo din multitudinea de ordinul milioanelor de foliculi primordiali existenţi în viaţa intrauterină, restul devenind atrezici.

In cursul unui ciclu are loc creşterea şi maturaţia unui folicul ovarian; eliminarea din acesta a unui ovul, dezvoltarea şi regresia corpului galben.

Foliculul ovarian matur este constituit de la periferie spre centru din următoarele structuri : teaca externă, teaca internă, membrana proprie şi stratul celulelor glanuloase care delimitează un spaţiu endofolicular plin cu lichid; acest din urmă strat se îngroaşă spre suprafaţa ovarului formînd cumulus oophorus, în interiorul căruia se găseşte ovulul. In aproximativ a 14-a zi faţă de prima zi a menstrei următoare are loc ovulaţia cu eliminarea ovulului, celulele tecii interne şi granuloase ale foliculului rupt se încarcă cu lipide, dînd naştere corpului galben. In absenţa sarcinei, acesta regresează, formîndu-se o cicatrice pe suprafaţa ovarului denumită corpus albicans.

b) Funcţia endocrină. Ovarul secretă trei tipuri de hormoni steroizi: estrogeni, progestageni şi androgeni; cel de al patrules, relaxina, este un hormon polipeptidic ce apare numai în condiţiile de sarcină la nivelul ovarului, corp galben, uter şi placentă.

Precursorul sintezei hormonilor ovarieni este colesterolul, din care, prin clivarea catenei laterale, se formează delta$_5$pregnenolonul, pivotul de la care pleacă sinteza tuturor sterolilor de origi-

Scanned with OKEN Scanner

ne gonadică, CSR sau ai unităţii fetoplacentare. Pentru formarea estrogenilor, o etapă obligatorie sînt androgenii care se pot sintetiza pe două căi enzimatice, rezultînd delta$_4$ androstendion. Din delta$_4$ androstendion prin dehidrogenare rezultă testosterom, care sub acţiunea "enzimei de aromatizare" se transformă în estradiol.

Foliculul ovarian este sursa majoră de estrogeni prin participarea granuloasei şi tecii interne. Sinteza delta$_5$ pregnenolonului are rol predominent în granuloasă, de unde acest produs trece în celulele tecale, unde se metabolizează pînă la delta$_4$ androstendion, testosteron şi cantităţi mici de estrogeni. Androgenii formaţi în zona tecală sînt preluaţi de către celule le granuloasei printr-un proces de difuziune şi transformaţi în estrogeni.Hormonii estrogeni sînt reprezentaţi de 17 beta estradiol, principalul estrogen secretat de ovar; estrona care rezultă în special din conversia periferică a androstendionului CSR şi estradiolului, un produs de metabolizare extraovarian alcestradiolului.

Granuloasa luteinizată şi teaca luteinizată a corpului progestativ este sursa principală de progesteron care este eliminat ca atare în circulaţie.

Stroma ovariană reprezintă sursa majoră de androgeni ovarieni (testosteron, androstendion, DHEA), ea conţine toate sistemele enzimatice care intervin în sinteza sterolilor ovarieni, cu excepţia "enzimei de aromatizare", care este în cantitate minimă.

Cantitatea steroizilor sexuali ovarieni are variaţii mari în diferitele etape ale vieţii, iar în perioada maturităţii sexuale există variaţii caracteristice în cursul unui ciclu. Estrogenii cresc în faza foliculară, ating maximum preovulator, scad în primele 24 h după ovulaţie şi creso din nou pînă în a 21-a zi a ciclului, după care valorile scad sub 10 pg/ml în timpul menstrei. Progestagenele au valori scăzute în faza foliculară, cresc semnificativ atingînd maximum la 5-7 zile postovulator, ca ulterior să scadă premenstrual.Hormonii androgeni ovarieni au variaţii mai mici în cursul ciclului,înregistrînd doar o creştere lentă în preajma ovulaţiei.

Acest tip de activitate ciclică a ovarelor este determinat de reglarea exercitată de hipotalamusul gonadotrop. Ca urmare a eliberării ciclice a hormonilor ovarieni şi exercitării efectului lor specific, se descrie o activitate ciclică la nivelul uterului, endometrului, celulelor colului uterin, epiteliului vaginal.

Scanned with OKEN Scanner

Circulaţia, metabolizarea şi excreţia hormonilor ovarieni

Estrogenii sanguini circulă legaţi de o proteină de transport SHBG, sînt inactivaţi la nivel hepatic şi rinichi, iar la nivelul nucleului celulelor din ţesuturile sensibile la estrogeni îşi exercită efectul specific prin inducţie enzimatică. Se excretă pe cale renală (80%), fecale (8-10%) şi cantităţi foarte mici prin aerul expirat, transpiraţie, descuamaţie epitelială. Valorile excreţiei urinare sînt mici (sub 10 µg/24h) înainte de pubertate şi în postmenopauză (origine CSR a estrogenilor) şi înregistrează variaţii ciclice mari în perioada maturităţii sexuale în funcţie de fazele ciclului ovarian (tabel).

Progesteronul plasmatic circulă legat de transcortină, este degradat în special în ficat şi se elimină ca pregnandiol pe cale renală şi în cantităţi mici prin intestin şi plămîni. Are variaţii ciclice mari, cu maximum de producere şi eliminare în faza luteală a ciclului ovarian (tabel).

Androgenii ovarieni circulă în plasmă legaţi de proteine (SHBG, CBG, albumine), legare influenţată de funcţia tiroidiană; suferă la periferie procese de conversiune în testosteron, sînt inactivaţi în ficat şi organele ţintă şi eliminaţi pe cale renală (cuprinşi în dozarea 17 CS urinari).

Acţiunile hormonilor ovarieni

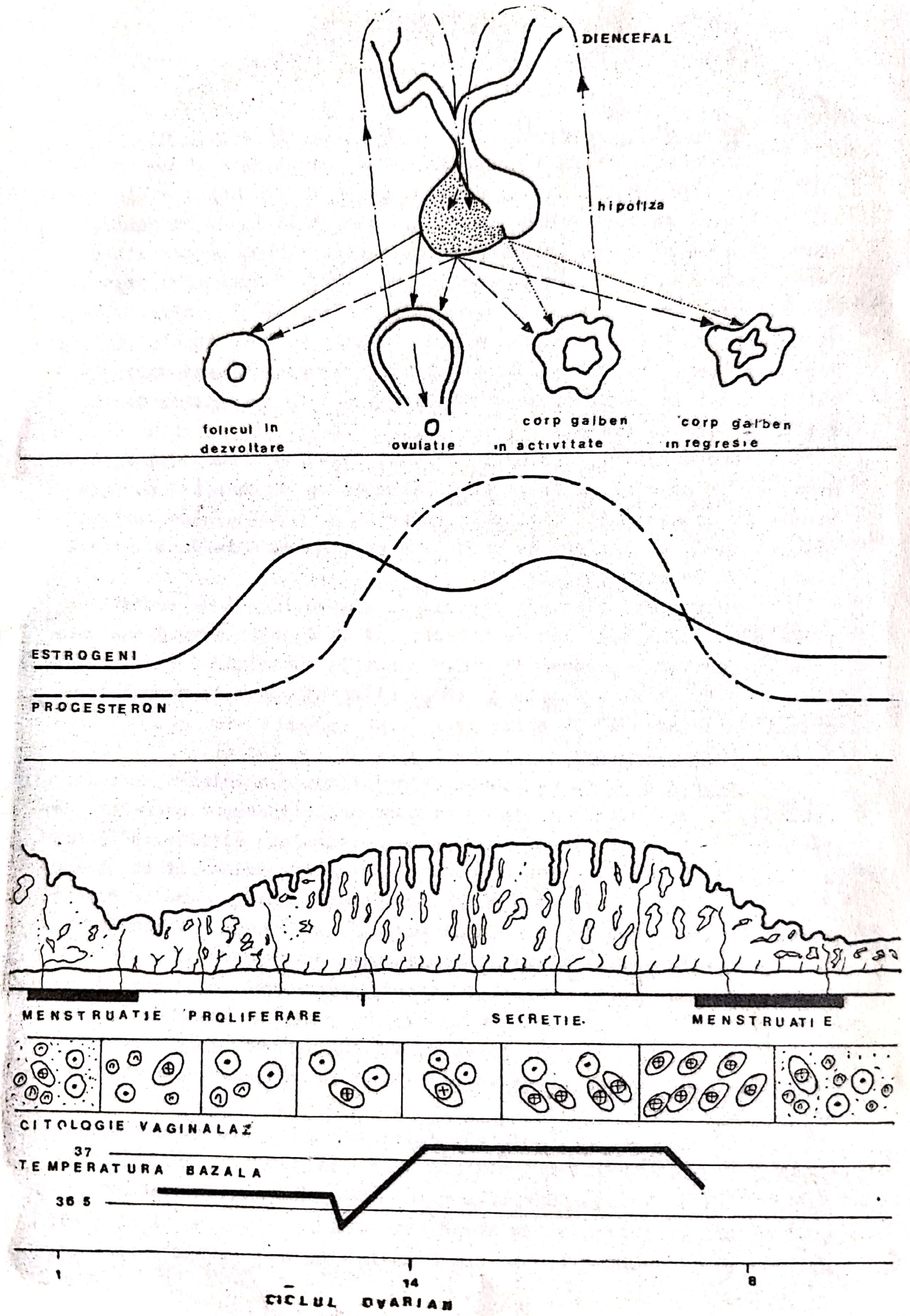
Estrogenii. Au acţiune morfogenetică la nivelul aparatului genital, în doze fiziologice au acţiune trofică asupra ovarelor, determină proliferarea miometrului şi endometrului, acţionează asupra epiteliului vaginal, crescînd numărul celulelor acidofile cu nucleu picnotic şi creşte secreţia glandelor colului uterin care ia aspect filant cristalizînd în "frunză de ferigă". Activează musculatura tubară şi creşte excitabilitatea miometrului la stimulul ocitocic. Intervin în dezvoltarea canalelor galactofore mamare şi determină dispoziţia ginoidă a ţesutului adipos.

Au efect anabolic, proteic, hipoglicemiant, scad lipemia şi colesterolemia, reduc excreţia urinară de calciu, dar determină reţenţie de sodiu şi apă.

In doze mici stimulează creşterea, în timp ce dozele mari determină oprirea creşterii prin osificarea rapidă a cartilagiilor.

Pot influenţa funcţiile glandelor CSR şi a tiroidei, intervenind asupra mecanismului de transport hormonal. La nivelul hipotalamusului şi sistemului limbic intervin în reglarea funcţiei gonadotro-

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

pe şi comportamentului sexual.

Progestagenele îşi exercită acţiunea la nivelul organelor ţintă după o intervenţie prealabilă a estrogenilor. Inhibă ovulaţia, scad contractibilitatea musculaturii tubare şi uterine, determină aspectul "secretor" al endometrului cu glande spiralate şi stroma mai laxă, scad secreţia de mucus cervical, determină proliferarea şi maturarea celulelor epiteliului vaginal cu descuamare în placarde.

La nivelul glandei mamare determină proliferarea lobulilor şi aciniler.

Metabolic, scad lipemia şi citonemia, cresc temperatura bazală în a doua jumătate a ciclului prin efect asupra termostatului hipotalamic. In doze mari au efect diuretic, natriuretic, analgezic şi hipnotic.

Androgenii în doze fiziologice au efect stimulator asupra ovarului şi realizează eupareunia (libido heterosexual), dozele mari duc la atrofie ovariană cu fenomene de virilizare somatică şi psihică. Au efect anabolizant proteic, cresc glicogeneza hepatică şi scad cetogeneza.

Din cele expuse anterior, în cursul unui ciclu ovarian la nivelul endometrului sub acţiunea estrogenilor se înregistrează o fază proliferativă, iar sub acţiunea progesteronului o fază secretorie. In absenţa fecunsităţii şi nidării oului la sfîrşitul ciclului ovarian, ca urmare a regresiunii corpului galben, nivelele hormonale scad, factorii ce susţineau troficitatea mucoasei dispar, ceea ce duce la o ischemie cu necroza straturilor superficiale a endometrului şi eliminarea lor cu o cantitate de sînge ce poartă denumirea de menstruaţie. Menstrele normale se succed la intervale de 28±2 zile, au durata de 3-4 zile, sîngele este incoagulabil în cantitate medie de 50±20 ml.

Abaterile de la ritmul normal (spaniomenoree sau tahimenoree) fluxul ce poate fi crescut : crescut (hipermenoree), redus (hipomenoree), prelungit (polimenoree), sîngerări în afara menstrei (metroragii), ca şi absenţa menstruaţiei (amenoree) pot constitui elemente importante în diagnosticul unor leziuni ce afectează sistemul hipotalamo-hipofizaro-uterin.

SINDROAME HIPOFUNCŢIONALE

Grupează manifestările clinice determinate de un deficit global sau parţial al funcţiei ovariene. In funcţie de sediul leziunii, deosebim hipogenadisme :

Scanned with OKEN Scanner

A. - primitiv ovariene (protoovariene)
B. - secundare, prin lezarea mecanismului de reglare hipotalamo-hipofize-ovarian.

A. Hipogonadismul protoovarian global

Etiologie. Agenezie, aplazie, hipoplazie ovariană, castrare chirurgicală sau radioterapică, ovarite, leziuni autoimune, involuţie fiziologică la menopauză.

Aspect clinic

1. Lezarea prepubertară a gonadei determină amenoree primară şi infantilism caracterizat prin statură normală sau înaltă cu membrele inferioare disproporţionat de lungi în raport cu trunchiul şi capul, bazinul insuficient dezvoltat, rareori adipozitate ginoidă. Glandele mamare rămîn infantile, cu areole depigmentate şi mameloane punctiforme, pilozitate puboaxilară deficitară. Tractul genital rămîne infantil cu vulva orientată anterior, micile labii atrezice, uterul hipoplazic. Se constată un grad de infantilism psihic, lipseşte libidoul şi atracţia faţă de sexul opus.

In disgenezia ovariană de tip Turner întîlnim amenoree primară hipostatutară, malformaţii somatice (bolta palatină ogivală, retrognatism, urechi jos implantate, epicantus, hipertelorism, gît scurt şi gros cu implantare joasă a părului cefei, pterigium coli, nevi şi pete pigmentare, lărgirea toracelui, cubitus vulgus etc.), malformaţii viscerale, absenţa ovarelor şi cariotip cu 45 cromosomi (44 XO).

2. Lezarea post pubertară a ovarelor determină un tablou clinic de hipogonadism involuţional; amenoree secundară cu tulburări neurovegetative deosebit de intense după suprimarea bruscă a funcţiei ovariene (castrare chirurgicală) şi regresiunea progresivă a caracterelor sexuale. Glandele mamare scad în volum, dar areolele rămîn pigmentate, uneori ţesutul adipos poate lua topografie androidă, vulva şi vaginul se atrofiază, îşi pierd elasticitatea şi apar stenoze vaginale, secreţiile glandelor vulvare diminuă, volumul uterului scade, endometrul devine atrofic, colul uterin se sclerozează şi glera cervicală dispare. Libidoul de obicei scade, seinstalează frigiditatea şi disparenţia. Psihic, se poate instala un sindrom depresiv sau agresivitate. După castrare pot apare perturbări endocrino-metabolice asemănătoare celor din climacteriu.

Involuţia fiziologică a ovarelor începe sub raport ponderal după 30 de ani, dar funcţional după aproximativ 8-10 ani. Perioada

de declin a funcţiei gonadice numită şi climacteriu durează 1o-2o ani şi face trecerea de la maturitate sexuală la senescenţă în care, funcţia reproductivă şi sexuală se pierd complet. Menopauza este ultima menstruaţie sau timpul ultimei perioade menstruale înaintea unui an complet de amenoree.

Vîrsta medie de instalare a menopauzei normale este de 50±2 ani. Climacteriul este specific omului, deoarece numai omul este singura fiinţă vie care supravieţueşte după sistarea funcţiei reproductive. Manifestările clinice asemănătoare tabloului semiologic descris anterior, la care se supraadaugă o serie de modificări caracteristice vîrstei: manifestări osteoarticulare de tip reumatismal, osteoporoză, tulburări vasomotorii , HTA, tulburări psihologice şi neuropsihiatrice, obezitate şi diabet. Această perioadă poate fi considerată drept factor favorizant sau determinant în declanşarea unor afecţiuni tiroidiene (tireoze, boala Basedow), hipercorticisme androide sau metabolice şi acromegalie.

Patogenie. Carenţa hormonilor ovarieni la pubertate explică lipsa dezvoltării caracterelor sexuale primare şi secundare, excesul dizarmonic de creştere prin închiderea tardivă a cartilagiilor, iar în anovarie infecunditatea definitivă prin absenţa activităţii gameto genetice. In formele cu anovarie post pubertară, carenţa hormonală explică regresiunea caracterelor sexuale, amenoree secundară, iar lipsa activităţii gametogenetice determină sterilitate secundară definitivă. Defrînarea hipofizară ovarioprivă explică fenomenele de hiperpituitarism; gonadotrop, somatotrop şi corticotrop.

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic general, caractere sexuale secundare, examen genital. Examenele paraclinice urmăresc:

- confirmarea răsunetului tisular al hipogonadismului prin: curba monofazică a temperaturii bazale, frotiu vaginal de tip atrofic;
- confirmarea hipogonadismului prin dozarea fenolsteroizilor urinari sub 10 µg/24 h, pregnandiolul sub 1 mg/24 h;
- confirmarea originei primitive ovariene prin creşterea valorilor gonadotrofinelor sanguine şi urinare cu lipsa de răspundere a ovarelor la stimularea cu gonadotrofine, completat cu examen melioscopic al stării anatomoce a ovarelor, biopsia ovariană şi studiul citogenetic.

Tratament. Profilaxia vizează terapia corectă a leziunilor inflamatorii ovariene şi practicarea castrării in extremis.

Curativ, în formele globale prepubertare tratamentul trebuie

început la aproximativ 16 ani, utilizînd iniţial doze mari de estrogeni (etinilestradiol 100 µg/zi, dietilstilbestrol 1-2 mg/zi, hexastrol 1-2 mg/zi) 20 zile lunar pentru obţinerea efectului morfogenetic ulterior, cicluri secvenţiale cu etinilestradiol 50 µg/zi 20 zile lunar (din a 5-25-a zi a ciclului) asociat în ultimele 10 zile (din a 16-26-a zi a ciclului) cu progestative de sinteză de tip medroxiprogesteronă 5-10 mg/zi sau progesteron 30-40 mg (1 f.de 10 mg la 2 zile).

In forma postpubertară, unde terapia estrogenică nu este contraindicată, se pot utiliza estrogeni singuri, cînd se urmăreşte numai menţinerea troficităţii tractului genital şi evitarea tulburărilor asociate sau estroprogestative după schema de mai sus pentru obţinerea şi a menstrelor ciclice.

Bolnavele cu hipogonadism global ce prezintă contraindicaţii la terapia estrogenică (antecedente trombocite, sechele de icter gravidic sau afecţiuni hepatice grave, cancere endocrino-dependente etc), pentru corectarea tulburărilor metabolice, trofice neuropsihice, vor beneficia de un regim dietetic adecvat, fizicultură, psihoterapie, sedative, tonice nervoase.

In climacteriu tratamentul va fi substitutiv, utilizînd estrogeni naturali conjugaţi în dozele cele mai mici eficace, cu pauze corespunzătoare, pentru evitarea supradozajului şi hemoragiilor uterine necontrolate. Durata tratamentului va fi de maximum 7-8 ani după menopauză, utilizînd oestriol 2 cp/zi 10 zile lunar, premarin sau presomen 0,625-1,25 mg/zi 20 zile lunar. In cazurile cu contraindicaţii la terapia estrogenică singură, se pot utiliza asocieri de estro-androgeni (estrotest 1 f.la 30-45 zile) ambosex sau androgeni slabi de tipul steroizilor anabolizanţi. Cu efecte favorabile se pot folosi preparate cu acţiune sedativă şi antigonadotropă de tipul epifizanului (10-12 f.lunar) şi medicaţie cu efect antisenescent ca: folcisteina, gerovitalul sau aslavitalul.

B. <u>Hipogonadismul global (secundar) de origine hipotalamo-hipofizară</u>

<u>Etiologie</u>: tumori secretante sau nesecretante hipofizare, leziuni vasculare (sindrom Sheehan), infecţii, hipofizectomie. Dintre cauzele hipotalamice notăm displazia olfacto genitală (sindrom De Morsier), sindrom Lawrence-Moon-Bardet-Biedl, leziuni mezencefalice, amenorei iatrogene (după medicaţie psihiatrică sau utilizare prelungită de anticoncepţionale), anorexia nervoasă.

Scanned with OKEN Scanner

Aspect clinic. Este asemănător cu cel din forma primitivă, dar are şi unele particularităţi. Afectarea hipofizară prepubertară determină nanism cu infantilism, în timp ce la adult hipogonadismul involuţional poate fi izolat sau asociat deficitului celorlalţi tropi hipofizari în cadrul panhipopituitarismului. In formele hipotalamice se poate asocia hipogonadismului: diabetul insipid, sindromul adipo-zo-genital sau cagexia, anosmia, tulburări de termoreglare etc.

Patogenie. Absenţa activităţii ovariene se datorează afectării sistemului de reglare LRH sau/şi a gonadotropilor hipofizari.

Diagnostic. Insuficienţa ovariană se însoţeşte de hipogonadotrofinemie cu ovare sensibile la stimularea cu gonadotropi.

Tratament. Profilaxia vizează combaterea factorilor capabili să lezeze regiunea hipotalamo-hipofizară.

Terapeutic se utilizează estrogeni, pentru obţinerea efectului morfogenetic. Ulterior, se asociază gonadotropi (FSH şi LH sau numai cu efect LH de tip gonacor, pregnyl). In condiţiile existenţei deficitului pluritrop, se asociază tratament specific după schema descrisă la insuficienţa hipofizară globală.

Hipogonadisme parţiale

Ovarele sînt prezente, dar deficiente din punct de vedere funcţional prin atingere primitivă ovariană sau secundară lezării sistemului de reglare hipotalamo-hipofizar.

Etiologie. Aceleaşi cauze ca în hipogonadismul global, cu excepţia castrării. Insuficienţa luteală este întîlnită fiziologic în primii 2 ani după menarhă (primul ciclu) şi perioada premenopauzală, apare în unele endocrinopatii (hipotiroidia), poate avea origine centrală (stress, deficit izolat al funcţiei LH) sau periferică (distrofia chistică ovariană).

Aspect clinic. Hipoovaria în forma protoovariană determină hiperstatura, mai ales pe seama membrelor inferioare, iar în forma secundară hipostatură; în ambele forme găsim o pubertate întîrziată, caractere sexuale slab dezvoltate, organe genitale hipoplazice, hipomenoree. La femeia adultă, simptomatologia este atenuată, apar tulburări de ritm şi flux menstrual, sterilitate relativă, hipomastie, aspect hipoginoid, tulburări vasculare periferice. Uterul devine hipoplazic şi glera cervicală minimă.

In funcţie de cauză, hipogonadismele parţiale pot evolua spre hipogonadism global.

Insuficienţa progesteronică este dominată de tulburări de ci-

Scanned with OKEN Scanner

clu menstrual (de ritm, flux, durată), sindrom premenstrual, sterilitate sau avorturi spontane precoce.

Diagnosticul. Se urmăresc aceiaşi parametri descrişi la diagnosticul formelor globale, rezultatele obţinute vor arăta deficite parţiale de intensităţi diferite. Diagnosticul insuficienţei progesteronice se pune pe baza aspectului F.C.H., curba monofazică a temperaturii bazale, iar în a 21-a zi a ciclului, valori sub 3 mg/24h a pregnandiolului şi sub 2o µg/24h a estrogenilor urinari. Testele de stimulare cu gonadotropi urmărind eliminările hormonale, aspectul glerei cervicale, F.C.H. vaginal, eventual biopsia de endometru diferenţiază formele centrale de formele primitive ovariene.

Tratamentul este substitutiv sau de stimulare în funcţie de etiologie. In formele de insuficienţă lutеală izolată, se va administra progesteron 30-40 mg sau progestative de sinteză (medroxiprogesteronă 1-2 cp/zi 5-10 zile, clormadinon 2 cp/zi lo zile, magestrol, noretisteron, linestrenol etc.) în a doua jumătate a ciclului, clomifem 5o mg sau ciclofenul 4oo mg din a 3-a pînă în a 13-a zi a ciclului, ca mijloc terapeutic de inducere a corpului galben.

SINDROAME HIPERFUNCŢIONALE

Cuprinde : hiperestrogenia, hiperluteinia şi hiperandrogenia ovariană.

HIPERESTROGENIA

Se poate clasifica în hiperestrogenie adevărată şi relativă

a) Hiperestrogenia adevărată este caracterizată prin creşterea anormală a nivelului estrogenilor plasmatici şi urinari cu consecinţe asupra receptorilor specifici.

Etiologie. - diencefalo hipofizară : tumori sau leziuni inflamatorii; - ovariană : tumori ale granuloasei sau tecii interne, foliculul persistent, chişti ovarieni; - corticosuprarenală : tumori estrogene secretante sau hiperplazice; - de aport : tratament cu doze mari de estrogeni, consum exagerat din carnea animalelor cu estrogeni; - tulburări de metabolism a estrogenilor (hepatopatii).

b) Hiperestrogenia relativă, în care nivelul estrogenilor plasmatici şi urinari se încadrează în limitele normalului, FCH nu arată impregnare exagerată foliculinică, dar indicele acidofic rămîne crescut la sfîrşitul ciclului.

Etiologie - deficitul progesteronic (cauze descrise la hipogonadisme parţiale); - receptivitate periferică crescută probabil, prin tulburare enzimatică (Gilbert Dreyfus).

Scanned with OKEN Scanner

Aspect clinic. Hiperestrogenia adevărată survenită înainte de pubertate determină o pubertate precoce izosexuală. Postpubertar, se manifestă prin tulburări psihice (emotivitate, impulsivitate, stări depresive, psihoze cu evoluţie ciclică), tulburări neurovegetative, tulburări spastice în sfera digestivă (colite, dischinezii biliare), sindrom vezical urinar (polakiurie, disurie, hematurie), sindrom hemoragic (epistaxis, hemoragii digestive, hemoptizii), manifestări alergice, iar în sfera genitală tulburări de ciclu menstrual: metroragii, hipermenoree, tahimenoree etc., care se însoţesc de turgescenţa vulvei, hiperpigmentarea micilor labii, col întredeschis cu gleră abundentă, fibromatoză uterină, mastoză. Premenstrual se constată o exacerbare a simptomatologiei preexistente, creştere ponderală prin retenţie hidrică, stări hipoglicemice, manifestări spasmofilice. Secundar se poate supraadăuga tireoza reacţională şi hipocorticismul, ca patologie endocrină de corelaţie prin efectul estrogenilor pe mecanismul de transport al hormonilor tiroidieni şi cortizolului.

Tratamentul este individualizat după etiologie şi eventualele visceralizări. In formele tumorale se indică tratamentul chirurgical sau neurochirurgical; tratamentul afecţiunii hepatice, sistarea administrării de estrogeni în formele iatrogene. In condiţiile visceralizării : fibroamele voluminoase hemoragice beneficiază de histerectomie, polipoza uterină necesită curetaj, iar în unele situaţii este necesară exereza tumorilor mamare. Se va administra o medicaţie cu efect sedativ central, barbiturice, bromuri în doze mici, calciu, vitamine, diuretice, premenstrual.

Androgenii în doze mici administraţi la începutul ciclului au acţiune antiestrogenică, iar la sfîrşitul ciclului acţiune luteomimetică (progestativă). Tratamentul hiperestrogenismului relativ prin deficit progesteronic a fost descris în capitolul anterior. Clomifenul are acţiune antiestrogenică şi produce descărcare de LRH-gonadotropi induceînd ovulaţia şi creşterea fazei luteale. Vitamina A are acţiune antifeliculinică la nivel celular.

HIPERLUTEINISMUL

Apare în condiţiile unui exces persistent de progesteron.

Etiologie: chist al corpului galben, luteom (corp galben persistent), utilizarea medicaţiei de inducere a ovulaţiei (clomifen, ciclofenil, gonadotrofine) sau a progestativelor în doze mari şi timp îndelungat.

Scanned with OKEN Scanner

Aspect clinic. Se descriu 2 forme clinice :

- cu metroragii şi endometru de tip deciduiform (corp galben persistent, utilizare prelungită de progestative);

- cu amenoree, uter mare congestiv, absenţa glerei cervicale, ovar mare, durerros, simptome de sarcină, glande mamare tumefiate (chist de corp galben) sau sindrom abdominal acut dureros şi apiretic cu evoluţie spre şoc, la femei cu ovare mari chistice dureroase (hiperstimulare ovariană prin inductori ai ovulaţiei).

Diagnostic. Curba temperaturii bazale rămîne ridicată, FCH are aspect asemănător cu cel din sarcină, biopsia de endometru evidenţiază o transformare decidială a mucoasei, eliminări crescute de pregnandiol.

Tratament. Profilaxia vizează terapia corectă cu inductori ai ovulaţiei şi progestative. Curativ se aplică tratamentul chirurgical.

HIPERANDROGENIA OVARIANA

O secreţie excesivă şi prelungită de hormoni androgeni poate avea ca etiologie:

a) tumorile masculinizante ale ovarului;

b) unele distrofii ovariene

Aspect clinic. Tumorile masculinizante ale ovarului, excepţionale la copil şi de obicei benigne, realizează o pseudopubertate precoce heterosexuală cu apariţia virilismului pilar, acnee, îngroşarea vocii, hipertrofie clitoridiană, avans al vîrstei osoase, urmat de închiderea precoce a cartilajelor de creştere. La femeia adultă, determină semne de defeminizare (amenoree mută, regresiunea sînilor, involuţie uterină) şi de masculinizare (virilism pilar, dispoziţie androidă a ţesutului adipos, hipertrofie musculară, voce groasă, clitorisul se hipertrofiază şi devine erectil. Evoluţia unei tumori de acest tip după 50 de ani este marcată de un virilism pilar progresiv.

Distrofiile ovariene sînt proprii perioadei de activitate genitală descriindu-se: sindromul Stein-Leventhal (distrofia tip I) şi distrofia sclerochistică reacţională (tip II).

Caracteristic sindromului Stein-Leventhal este spaniomenoreea, absenţa dismenoreei (dureri menstruale), frecvenţa hirsutismului, sterilitate, ovare mari, netede, dure, nedureroase cu uter mic hipoplazic. Distrofia tip II se deosebeşte de primul tip prin prezenţa tulburărilor de ciclu cu dismenoree, sindrom premenstrual, sterilitate remenstrual, ovare boselate cu volum variabil în funcţie de fazele ciclului menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic. In tumorile masculinizante ale ovarului valorile 17 CS sînt crescute (mai ales pe seama androstendionului) nu se modifică semnificativ sub DXM sau stimularea cu ACTH. Tumora este depistată la examenul genital, pelvigrafie gazoasă şi celioscopie.

In distrofia ovariană tip I valorile 17 CS moderat crescute nu depăşesc 15 mg/24 h, eliminările de estrogeni în platou fără variaţii ciclice şi eliminări foarte scăzute de pregnandiol. Nu se obţine răspuns normal la frînare cu DXM, dar la stimularea cu gonadotropi (HCG) - testul Jayle, creşte fracţia A+E peste 3 mg/24 h şi testosteronul plasmatic. FSH este normal, dar LH este crescut fără picul preovulator.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu hipercorticismele androidee, hiperandrogeniile iatrogene, hipertrichozele constituţionale şi sindromul pseudo Stein determinat de hiperprolactinemie.

Fiziopatogenic, manifestările se datoresc excesului persistent de androgeni. In viţilismele cu valori normale se pot incrimina tulburări de convertire a androgenilor sau o receptivitate tisulară crescută.

Patogenia Stein-Leventhal rămîne încă obscură, unii consideră absenţa activităţii ciclice a LH factorul primordial declanşator al sindromului, în timp ce A.Netter în 1977 o consideră o maladie congenitală enzimatică neereditară, în cursul căreia secreţia crescută de hormoni androgeni de către ovar împiedică expansiunea foliculară terminală, care induce pivul normal de LH.

Tratament. In formele tumorale se aplică tratamentul chirurgical, completat, dacă este cazul, cu iradiere sau citostatice (în formele maligne).

Sindromul Stein-Leventhal la femeia care nu doreşte sarcină şi nu are hirsutism nu se tratează. Dacă are hirsutism, se dă tratament secvenţial cu etinilestradiol 50-100 µg/zi asociat cu progestative de sinteză în a doua jumătate a ciclului. Dacă femeia doreşte sarcina, se pot utiliza inductori ai ovulaţiei (clomifen, ciclofenil, HCG), dar sub supraveghere medicală, deoarece ovarele steiniene pot reacţiona violent, formînd chisturi voluminoase şi sindroame acute abdominale. Rezecţia parţială de ovar are rezultate bune dar tranzitorii, cu posibilitatea obţinerii sarcinii în primii 2 ani post operator.

In distrofiile tip II se utilizează tratamentul estroprogestativ de blocaj gonadotrofic (pilule anticoncepţionale) cu împiedica-

Scanned with OKEN Scanner

rea formării de noi chişti. In formele cu valori androgenice normale, ciproteronul acetat îşi va găsi probabil aplicabilitate terapeutică.

Unele cazuri, la care se asociază şi o componentă suprarenală, beneficiază de un tratament mixt estroprogestativ şi cortizonic.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VII
TESTICULUL

Generalităţi:

Testiculii, glande sexuale masculine, au un rol endocrin important, controlînd fenomenele de androgenizare de-a lungul întregii vieţi, începînd cu cea fetală. De la pubertate a s i g u r ă î n plus elaborarea de spermatozoizi şi prin aceasta funcţia de reproducere. Funcţiile endocrină şi spermatogenetică au substraturi morfologice diferite, respectiv celulele Leydig şi tubii seminiferi.

Spermatogeneza . Tubii seminiferi prezintă o mambrană proprie, cu structură complexă, care îi separă de ţesutul interstiţial. Interiorul lor este căptuşit cu celule Sertoli intricate cu celule germinale. Celulele Sertoli reprezintă un suport pentru celulele seminale, a căror nutriţie o asigură prin produşii rezultaţi din activitatea lor secretorie, îndeplinesc o funcţie fagocitară pentru resturile celulare provenite din spermatogeneză, şi probabil produc estrogeni prin metabolizarea testosteronului în estradiol. Secretă şi o proteină transportoare a androgenilor. Celulele Sertoli sînt probabil locul de elaborare a factorului antimüllerian, care în timpul vieţii intrauterine face să regreseze canalele lui Müller. Se pare că şi inhibina are tot origine sertoliană. Celulele seminale (spermatogenice) reprezintă stadii evolutive de la spermatogonie la spermatozoid. Succesiunea evolutivă parcurge 6 etape : spermatogonii, spermatocit de ordinul I, spermatocit de ordinul al II-lea, prespermatidă, spermatidă, spermatozoid. Intreg ciclul spermatogenetic durează în medie 74 zile.

Lumenele tubilor seminiferi conţin spermatozoizi într-un mediu lichid cu o constituţie diferită atît de cea a plasmei seminale cît şi de a plasmei sangvine. Lichidul testicular asigură transportul şi nutriţia spermatozoizilor.

Pereţii tubilor seminiferi funcţionează ca o membrană biologică, adevărată barieră hemato-testiculară capabilă să permită trecerea în lumen numai a anumitor substanţe şi în concentraţii controlate. Testosteronul şi dehidroepiandrosteronul sînt rapid transferaţi din sînge în tubi, fără a fi metabolizaţi, în timp ce androstendionul este intens metabolizat, fiind transformat în timpul transferului în testosteron. Sub influenţa FSH celulele Sertoli secretă o proteină cu afinitate specifică pentru androgeni - ABP (Androgen Binding Protein), care favorizează transportul testosteronului şi al DHT (dihi-

Scanned with OKEN Scanner

drotestosteronul) la nivelul celulelor germinale, şi ulterior legarea la nucleu.

Androgenii testiculari sînt indispensabili spermatogenezei. Controlul endocrin al spermatogenezei este asigurat de FSH, LH şi testosteron.

Hormonii testiculari

- Androgenii sînt principalii hormoni secretaţi de testiculi. In organism există peste 6o de steroizi cu 19 C, dar nu toţi sînt la fel de activi androgenic, mulţi fiind produşi intermediari, iar activitatea biologică a altora fiind puţin cunoscută. Se considera pînă recent că activitatea biologică cea mai mare o are testosteronul. Forma sa redusă, DHT, prezent la nivelul organelor androgenodependente este totuşi mai activă.

Principalii androgeni testiculari pot fi consideraţi : testosteronul, dihidrotestosteronul (DHT), dihidroepiandrosteronul (DHA), androstendionul, androstandiolul (androstan-3 alfa-17 betadiol), androstendiolul (androst-5-en-3 beta-17 beta-diol). DHAS poate fi produs şi el de către testicul.

Dacă se ia ca bază cifra 100 pentru aprecierea acţiunii relative a testosteronului, valorile comparative sînt de 25o pentru DHT, 15o pentru androstandiol, 2o pentru androstendiol şi 1o pentru androstendion. DHA are activitate androgenică foarte slabă, aproximativ 3.

Biosinteza steroidiană testiculară este similară celei din suprarenală.

Bărbatul adult secretă aproximativ 7 mg testosteron zilnic, care poate fi considerat a fi în întregime de origine leydigiană. Fracţia produsă în corticosuprarenală şi prin conversiunea tisulară periferică din alţi precursori androgenici este mică. Valoarea plasmatică, determinată prin metodă radioimunologică este de 5-7 ng/ml. Aproximativ 60% din testosteronul circulant este legat specific de TeBG (ABP-SHBG), iar 39% este legat de albumine plasmatice. Numai 1% din testosteron este liber, dar este singura fracţie activă. Semiviaţa testosteronului circulant este de 8-10 minute. Metabolizarea sa este îndeosebi hepatică, dar catabolismul extrahepatic este fundamental pentru explicarea acţiunilor tisulare. Metaboliţii hepatici sînt 17 cetosteroizi. Unii dintre ei mai au încă o activitate androgenică. Eliminarea urinară a testosteronului liber este foarte mică, de ordinul a 5 µg/24 h. Forma conjugată, glucuronatul de testosteron (provenind din testosterom, DHA, androsteron, 17

hidroxiprogesteron) se găseşte în urina bărbatului adult între 20-150 µg/24 h, cu valori maxime între 25-35 ani, în timp ce la prepuberi valorile sînt sub 1 µg/24 h. In urina bărbatului se mai găseşte şi glucuronat de DHA, cu valori de 100-250 µg/24 h. 17 cetosteroizii urinari nu reflectă adecvat funcţia testiculară, deoarece mai puţin de 1/3 dintre metaboliţii componenţi provin din celulele Leydig.

Efectele şi modul de acţiune a androgenilor

Oricare ar fi celula receptoare, mecanismul de acţiune a androgenilor pare identic. Hormonul este fixat la nivelul membranei pe care o traversează. Este apoi redus în 5 alfa-dihidrotestosteron (DHT). Aceasta se fixează pe un receptor specific şi este transportat la nivelul nucleului unde induce producerea de proteine enzimatice. In nucleu un alt receptor îi asigură transportul. O parte din DHT se catabolizează în celulele receptoare, iar produşii au ei înşişi o activitate notabilă în unele ţesuturi.

Efectele biologice ale androgenilor se situează la nivelul organelor sexuale (penis, scrot, testiculi, prostată) şi a caracterelor sexuale secundare (pilozitate, grăsime, muşchi, cartilagiile laringiene, etc.). Provoacă creşterea taliei penisului, dezvoltarea şi pigmentarea scrotului, contribuie la mărirea de volum a testiculului şi epididimului. Debutul pilozităţii pubertare este dependent de androgenii suprarenalieni. La adult existenţa părului "endocrin" strălucitor, gras, este dependentă de androgenii testiculari. Provoacă hipetrofie musculară, mărirea de volum şi creşterea secreţiei glandelor sebacee, apariţia acneei, controlează repartiţia faciotronculară a adipozităţii, induc o hipertrofie a cartilagiilor laringiene şi o îngroşare a corzilor vocale, dînd vocii un timbru coborît şi grav, condiţionează - în parte - comportamentul psihic al bărbatului (în sensul agresivităţii).

Androgenii sînt puternici anabolici proteici, stimulează creşterea, dar provoacă o accelerare a sudurii cartilagiilor de conjugare. Creşte utilizarea grăsimilor şi favorizează stocajul lor la nivelul muşchilor părţii superioare a corpului. Favorizează stocajul glicogenului muscular, reţenţia sodată şi calcică. In doze mari stimulează eritropoeza.

Estrogenii testiculari. Testiculul este de asemanea sursă de estrogeni. Marea parte a estrogenilor la bărbat provine totuşi din conversiunea periferică a androgenilor. In testiculi estrogenii

sînt secretaţi la nivelul ţesutului leydigian, mai precis în microsomi, unde se transformă androstendionul în estronă şi testosteronul în 17 beta estradiol. Si celulele sertoliene sînt implicate în sinteza estrogenică. Se pare că estrogenii acţionează la nivelul organelor periferice ca inhibitori competitivi ai 5 alfa-reductazei, împiedicînd metabolizarea testosteronului în DHT.

Controlul secreţiei endocrine testiculare a funcţiei de reproducere a bărbatului este sub dependenţă hipotalamo-hipofizară, dar implică şi participarea unor centri nervoşi superiori, supraetajaţi, precum şi a altor glande endocrine. Intreg ansamblul este desemnat sub termenul de gonadostat. LH-ul activează adenil ciclaza membranară, inducînd biosinteza hormonală la nivelul celulelor Leydig. LH-ul dr secretă în mod pulsatil. Testosteronul are valorile cele mai mari în jurul orei 8 dimineaţa, iar cele mai mici între miezul nopţii şi ora 4 dimineaţa. Maturaţia celulelor germinale este dependentă de FSH şi testosteron. Inhibiţia FSH-ului pare sub dependenţa unui factor de origine tubulară (sertoliană?), inhibina. In condiţii fiziologice prolactina ar stimula producţia de testosteron la bărbat, modulînd totodată receptorul pentru LH. Hipersecreţia de prolactină determină însă hipogonadism, pierderea libidoului şi a potenţei, scăderea nivelului testosteronului plasmatic, apariţia - neobligatorie - a galactoreei. FSH şi LH sînt sub controlul GnRH (gonadotrofin releasing hormon) hipotalamic.

Valori normale ale diverşilor parametri funcţionali testiculari :

- GUT (gonadotrofine urinare totale) : copii sub 8 ani - 3 - 5 US (unităţi şoarece), copii 8 - 14 ani - 5 - 16 US, bărbaţi adulţi 5 - 20 US, bărbaţi 50 - 70 ani - 5 - 20 US (pentru comparaţie - femeile post menopauză - 50 - 200 US).
- 17 KS totali - 12 - 18 mg/24 h la bărbatul adult, sub 6 mg/24 h la băiatul impuber.
- LH - 5 - 40 mUI/24 h în urină; 4 - 20 mUI/ml în sînge.
- FSH - 2 - 20 mUI/24 h în urină; 1,5 - 12 mUI/ml în plasmă.
- Testosteron plasmatic 5 - 10 ng/ml.
- Testosteron urinar - 50 - 100 µg/24 h.

Scanned with OKEN Scanner

- Spermogramă:

Caracter	Valori normale	Abateri de la normal
- Volum	2 - 5,5 ml	- Crescut(multisemie)sau scăzut (parvisemie)
- pH	7,2 - 7,8	-Aciditate sau alcalinitate pronunţată
- Aspect	opalescent,lactescent,neomogen	-Fluid,transparent(azoospermii);dop gelatinos neomogenizabil;culoare roz (hemospermie),gălbui (piospermie)
- Fructoză	22,4 mg/100 ml	-
- Timp de omogenizare	10 - 30 minute	-Absentă sau tardivă
- Nr. pe 1 ml	60.000.000(limite: 40.000.000 - 250.000.000)	-Azoospermie,oligo- hipo- sau polispermie
- Motilitate	60% după 4 h (limite 40-100%)	(-Necrospermie,akinezie,) astenospermie,hiper- (kinezie
- Aprecierea vitezei ..	+++ - ++++	

PATOLOGIE TESTICULARA

HIPOGONADISMUL MASCULIN

Hipogonadismul masculin este datorat insuficienţei primare a testiculului sau lipsei gonadotrofinelor.

Clasificare:

- Insuficienţă testiculară primară (hipogonadism hipergonadotrop):
  - Sindromul Klinefelter;
  - Variante ale sindromului Klinefelter;
  - Sindromul Turner masculin;
  - Sindromul Reifenstein;
  - Sindromul de hipogonadism primar familial cu cariotip normal;
  - Anorhia;
  - Aplazia celulelor germinale;
  - Insuficienţa seminiferă tubulară a adultului;
  - Insuficienţă leydigiană a adultului.

- Insuficienţa testiculară secundară (hipogonadism hipogonadotrop):
  - Pubertatea întîrziată;
  - Deficitul gonadotrop izolat;
  - Sindromul eunucilor fertili;
  - Hipopituitarismul.

Hipogonadismul hipergonadotrop

- Sindromul Klinefelter :

Bolnavii prezintă eunucoidism, ginecomastie (25-30% din cazuri),testiculi mici, fermi şi puţin sensibili, penis normal (diso-

ciaţie peno-orhitică), coeficient intelectual scăzut, azoospermie. Valorile gonadotropilor sînt crescute. Cromatina X este pozitivă. Cariotipul cel mai frecvent este XXY, dar se întînesc şi alte variante. Incidenţa bolii este mare, cu cifre de 1:400 pînă la 1:1000. In şcolile pentru deficienţi mintali frecvenţa este de 1:42. Diagnosticul se face pe baze clinice, explorările hormonale şi genetice aducînd confirmarea. Testosteronul plasmatic este scăzut sau normal. Tratament : androgeni retard (testolent - 1 fiolă la 3 săptămîni). Infertilitatea nu se poate corecta.

Există multiple variante ale sindromului Klinefelter, cu formule cromozomiale diferite şi simptomatologie clinică variată (anomalii somatice, agresivitate, întîrziere mintală).

Au fost descrise şi varietăţi asemănătoare sindromului Klinefelter, dar familiale şi cromatin negative. Se sugerează în aceste cazuri un defect în steroidogeneză (testiculară şi suprarenală).

- Sindromul Turner masculin :

Afecţiunea se caracterizează prin hipogonadism şi anomalii somatice similare celor observate în disgenezia gonadală Turner. Bolnavii au gît scurt, statură mică, criptorhidie, anomalii scheletale şi cardiovasculare. Cariotipul este de obicei 46,XY, dar s-au notat mozaicisme XO/XY sau alte anomalii cromozomiale.

Tratament : testolent din 3 în trei săptămîni (pentru virilizare) şi orhidopexie (pentru prevenirea malignizării gonadei ectopice).

- Sindromul Reifenstein :

Afecţiunea este o formă ereditară de pseudohermafroditism masculin. Clinic se constată hipospadias, azoospermie, ginecomastie, status somatic eunucoidal. Testiculii sînt mici, uneori necoborîţi. După pubertate tubii seminiferi se atrofiază. Cariotipul este normal, XY. Tratamentul cu androgeni se face ca şi în sindromul Klinefelter. Hipospadiasul şi ginecomastia se tratează chirurgical. Infertilitatea nu este tratabilă.

- Anorhia (sindromul de castrare funcţională prepubertară) :

Sindromul se caracterizează prin testiculi rudimentari sau absenţa acestora. Clinic se constată infantilism sexual, nedeclanşarea pubertăţii, scrot "vid", statură mică. Supresia elementelor müllerieme este completă. Fenotipul este masculin, sugerînd existenţa de testiculi funcţionali în perioada prenatală. Nu se notează anomalii cromozomiale. Etiologia afecţiunii rămîne obscură. Diag-

nosticul diferenţial între anorhie şi criptorhidism este dificil şi adesea este nevoie a se recurge la explorarea chirurgicală. Aceasta trebuie făcută cu deosebită atenţie, deoarece înseşi intervenţiile chirurgicale sînt implicate printre cauzele de testiculi absenţi.

In perioada pubertară se recomandă terapie testosteronică. Se poate induce virilizarea dar rămîne netratabilă infertilitatea.

- Aplazia celulelor germinale (sindromul celulelor Sertoli solitare). Singura tulburare a bolnavilor este infertilitatea . Testiculii sînt normali sau mici, bolnavii sînt virilizaţi, dar azoospermi. Cariotipul este normal. Biopsia testiculară arată celule Leydig normale şi tubi cu prezenţa numai a celulelor Sertoli. Etiologia este obscură.

- Insuficienţa tubilor seminiferi la adult :

Oligospermia sau azoospermia pot rezulta dintr-o obstrucţie a ductelor spermatice. Nu se constată tulburări hormonale. Biopsia testiculară arată o spermatogeneză normală. Etiologia poate fi infecţioasă sau idiopatică.

- Orhita urliană este o cauză frecventă de infertilitate. Aproximativ 20% dintre subiecţii de sex masculin cu parotidită epidemică fac şi orhită, dar numai cînd infecţia survine postpuberal şi este bilaterală riscul insuficienţei tubulare este mare. Gamaglobulinele hiperimune şi vaccinul antiviral specific diminuă riscul complicaţiei. Afectări similare testiculare pot da: gonoreea, sifilisul, lepra, tuberculoza şi alte boli infecţioase.

- Iradierea poate afecta celulele germinale mai curînd decît pe cele Leydigiene. Temperatura ridicată poate de asemenea afecta spermatogeneza.

- Leziunile medulare determină insuficienţă a tubilor seminiferi. La subiecţii paraplegici poate apare şi ginecomastie. In ciuda unei funcţii Leydigiene normale bolnavii pot fi impotenţi din cauza tulburărilor neurologice.

- Varicocelul poate determina infertilitate. Intervenţia chirurgicală poate restaura o spermatogeneză normală.

- In distrofia miotonică se poate întîlni atît o insuficienţă leydigiană, cît şi una tubulară.

- Insuficienţa leydigiană a adultului :

Toate cauzele menţionate ca inducînd insuficienţă tubulară pot afecta şi funcţia leydigiană. Clinic se notează valuri de căl-

dură, modificări comportamentale, o diminuare a creşterii părului facial, scăderea libidoului, impotenţă. La vîrstnici pot apare tulburări asemănătoare menopauzei feminine. Tulburarea este definită drept climacterium masculin. Gonadotropii sînt crescuţi, iar testosteronul plasmatic scăzut. Tratamentul se face cu androgeni.

Hipogonadismul hipogonadotrop

Tabloul clinic depinde de vîrsta apariţiei tulburărilor, gradul afectării hipofizare, dacă deficitul de LH şi FSH este asociat sau singular, dacă coexistă alte deficienţe trope hipofizare.

- Pubertatea întîrziată :

Întîrzierea pubertară poate fi simplă, constituţională, nepatologică sau poate avea o cauză organică. Cele mai obişnuite cauze de pubertate întîrziată sînt : craniofaringiomul, tumorile hipofizare (prolactinice, nesecretante, somatotrope), deficitul gonadotrop izolat ereditar sau sporadic (ca în sindromul olfactogenital) sau asociat cu alte deficite hipofizare.

Tratamentul etiologic se va adresa acestor cauze (vezi capitolele respective). Pentru inducerea pubertăţii se administrează gonadotrofină corionică umană 1500 UI din 5 în 5 zile, timp de 6-10 săptămîni. Tratamentul se repetă la 3 luni.

- Deficitul gonadotrop izolat :

Afecţiunea poate fi sporadică sau familială. Bolnavii au status eunucoidal, organele genitale au spect prepubertar, sînt azoospermi. Gonadotrofinele sînt scăzute.

Asocierea anosmiei cu tabloul descris caracterizează sindromul Kallmann-De Morsier. In aceste cazuri gonadotropii sînt scăzuţi. Defectul endocrin de bază constă într-o lipsă a LH-RH hipotalamic. (GnRH). In sindromul Prader-Wili hipogonadismul se asociază cu întîrziere mintală, talie mică, obezitate, hipotonie musculară neonatală.

Inducerea pubertăţii se poate face cu testosteron. Acest tratament asigură şi o menţinere a caracterelor sexuale secundare. Tratamentul cu gonadotropi este de asemenea eficace. Asocierea HCG (gonadotropi corionici, cu activitate LH) cu HMG (gonadotropi umani de la menopauză, cu activitate FSH) stimulează spermatogeneza.

- Sindromul eunucilor fertili:

Afecţiunea este dată de un defect de LH. Bolnavii au aspect eunucoidal, nu au pilozitate facială, au deficite şi ale altor caractere sexuale secundare, dar au testiculi de volum normal. La bi-

opsie se constată celule Leydig hipoplazice. Tratamentul cu HCG sau testosteron induce virilizarea.

- Insuficienta hipofizară :

Hipogonadismul hipogonadotrop poate apare după afecţiuni inflamatorii, tumori, traumatisme, afectări vasculare ale hipofizei anterioare. Prebubertar, sindromul se traduce prin nanisme cu infantilism. Sindromul Babinski-Fröhlich (distrofia adipozogenitală) asociază hipogonadism, hiperfagie şi obeziate marcată. Post pubertar, hipopituitarismul induce o involuţie a caracterelor sexuale secundare. Se constată o scădere a numărului celulelor Leydig şi o hipoplazie şi hialinizare tubulară. Tratamentul combinat cu HCG-HMG restaurează funcţia testiculară. Tratamentul cu testosteron este suficient atunci cînd nu se pune problema fertilităţii.

TESTICULUL FEMINIZANT

Clinic, este vorba de femei aparent normale, care de obicei se consultă pentru amenoree primară.

Caracterele sexuale secundare sînt normal dezvoltate, cu excepţia pilozităţii puboaxilare, care este rară sau absentă. Sînii sînt normali. Vaginul este închis, în fund de sac. Toate derivatele müllariene sînt absente. In canalele ingvinale se pot palpa testiculi. Aceştia pot fi situaţi intraabdominal. Cariotipul este masculin normal, XY.

Tabloul hormonal

Gonadostimulinele sînt normale, estrogenii sînt prea mari pentru un bărbat şi prea scăzuţi pentru o femeie, 17 KS urinari au adesea valori masculine (16-18 mg/24h), ca şi testosteronul plasmatic. Este vorba de o afecţiune genetică, transmisă de femei. Morfotipul feminin se explică prin faptul că subiecţii nu posedă receptori citoplasmici necesari captării de către celulele ţintă a 5-DHT (dihidrotestosteronul). Din acelaşi motiv embriogeneza aparatului genital nu se face normal în sens masculin, cu toate că testiculii sînt prezenţi.

Tratamentul va ţine seama că morfologic şu psihologic este vorba de subiecţi feminini. Se vor extirpa de aceea testiculii, mai ales că riscul degenerescenţei lor este mare. Se va compensa carenţa hormonală consecutivă acestei castrări prin administrare de estrogeni pînă la vîrsta menopauzei.

Scanned with OKEN Scanner

IMPOTENŢA

Este un simptom obişnuit al unui deficit leydigian, dar mai adesea are o origine psihogenă.

Din punct de vedere etiologic, impotenţele pot fi organice sau psihogene.

Impotenţe organice:

- Endocrinopatii : afecţiuni hipofizare (tumori :adenoame prolactinice, adenoame nesecretante, craniofaringioame, tumori somatotrope; leziuni vasculare, leziuni traumatice, sechele meningo-encefalitice), afecţiuni testiculare (castrare, orhite infecţioase sau toxice, criptorhidie, disgenezii orhitice genetice), estrogenoterapie, disfuncţii suprarenaliene, tiroidiene, diabet zaharat;
- Boli somatice ce antrenează dezechilibre hormonale: ciroza hepatică (lipsă de conjugare a estrogenilor);
- Boli genito-urinare (afecţiuni ale uretrei, corpilor cavernoşi sau spongioşi, ale glandului,etc.);
- Boli neurologice : leziuni encefalice şi/sau medulare;
- Cauze vasculare : sindromul Leriche;
- Cauze generale : boli generale debilitante, intoxicaţii cronice, tratamente diverse (psihotrope, antihipertensive, estrogeni etc.).

Impotenţe psihogene : inhibiţia neuropatică a impulsiunii sexuale, lipsă completă a instinctului sexual, deviere profundă a polarizării sexuale, impotenţe secundare sau reacţionale printr-un traumatism emoţional survenit pe un teren sexual fragil.

Polimorfismele semiologice ale deficitelor sexuale, imprecziile ce persistă asupra limitelor patologicului, complexitatea mecanismelor puse în joc, intricarea de factori somatici şi psihici constituie elemente ce fac din explorarea unei impotenţe o piatră de încercare atît pentru pacient, cît şi pentru echipa medicală interdisciplinară.

Tratamentul se adresează cauzei. Insistăm asupra ineficienţei şi chiar a pericolului unei androgenoterapii abuzive.

GINECOMASTIA :

Grade uşoare de ginecomastie sînt obişnuite la bărbaţii sănătoşi, în special la pubertate şi la vîrsta înaintată.

Cauze de ginecomastie :

- Ginecomastie fiziologică : a nou-născutului, pubertară,senilă;

- Ginecomastia în endocrinopatii : hipogonadism (castrare, sindrom Klinefelter, boli hepatice, malnutriţie, involuţie), tumori testiculare, tumori suprarenaliene feminizante, hipertiroidie, hipotiroidie, tumori hipofizare (prolactinice, nesecretante, somatotrope, craniofaringiom), hermafroditism;

- Ginecomastie medicamentoasă : gonadotropi, estrogeni, testosteron, digitală, dezoxicorticosteron, izoniazidă, op'DDD, spiranolactone, alfametildopa, rezerpina, amfetamina, clorpromazina, antimitotice (vincristina), antiandrogeni;

- Ginecomastie în boli neendocrine : lepră, leucemie, boli ale măduvei , boli ale nervilor intercostali, siringomielie, ataxie Friedrich, carcinom bronşic, uremie, hemodializă cronică. Examenele adecvate vor permite diagnosticul. Terapia este cauzală.Ginecomastia pubertară nu se tratează hormonal. Androgenii testiculari proprii determină o involuţie mamară spre sfîrşitul pubertăţii. In cazul persistenţei acesteia, din considerente estetice mai ales, se recomandă intervenţie chirurgicală.

CRIPTORHIDIA (TESTICULUL NECOBORIT)

Incidenţa criptorhidismului este de 2-3% la naştere pentru copiii născuţi la termen şi mai mare la copiii prematuri. La şcolari ajunge la o,8%, iar la adulţi la o,2-o,8%. In 1o-2o% din cazuri este bilaterală. Cauza necoborîrii poate fi un deficit de gonadotrofine corionice, obstrucţii anatomice sau displazii testiculare. Secreţia de androgeni pospubertară este normală sau uşor redusă. Spermatogeneza este afectată, negăsindu-se deloc sau puţine forme mature în ejaculat. Secreţia gonadotropă este de obicei crescută. Diagnosticul cu anorhia se face prin testul de stimulare cu HCG. Orhidopexia este necesară pentru prevenirea malignizării testiculului ectopic. Nu există o unanimitate asupra timpului optim al intervenţiei. Se consideră totuşi că şansele unei funcţii acceptabile cresc dacă intervenţia este mai precoce (3-4 ani). Uneori administrarea de HCG (4ooo UI de 3 ori pe săptămînă, timp de o lună) poate permite coborîrea testiculelor în scrot.

PRECOCITATEA SEXUALA

Virilizarea băieţilor survenită înaintea vîrstei de 8-9 ani este definită cu termenul de precocitate sexuală. In pubertatea precoce adevărată se dezvoltă atît caracterele sexuale secundare, cît şi spermatogeneza. Talia este mică din cauza suturii precoce a cartilagii-

lor de creştere.Unele cazuri (pubertate precoce adevărată idiopatică) se datoresc unei activări precoce a axei hipotalamo-gonadice de cauză necunoscută. Leziunile organice ale creerului (tumori pineale,encefalită, etc.), hipotiroidia, tumorile gonadotrofinosecretoare induc tot pubertate precoce adevărată.

Alte cauze : tumori suprarenaliene, deficite enzimatice suprarenaliene, tumori testiculare, administrare exogenă de androgeni (pseudopubertate precoce).

In pubertatea precoce tratamentul va fi cauzal. In forma idiopatică administrarea de medroxiprogesteron acetat (200 mg i.m. din 2 în 2 săptămîni, timp de 1-2 ani) este eficace, permiţînd o dezvoltare somatică normală.

TUMORILE ENDOCRINE ALE TESTICULULUI

- Tumorile celulelor Leydig

Reprezintă 3% din tumorile testiculare. Clinic se prezintă ca un nodul polar ferm, bine delimitat, cu volum mic sau o hipertrofie în masă coafată de către epididim. Uneori se dezvoltă în centrul testiculului, iar alte ori este extratesticulară, evocînd "un al 3-lea testicul". Inconstant se constată un hidrocel simptomatic. Testiculul opus poate fi diminuat de volum. La copil apar semne de pseudopubertate precoce cu evoluţie lentă. La adult ginecomastia este elementul caracteristic.Uneori se notează pierderea libidoului, regresie pilară, voce cu tonalitate ridicată, obezitate ginoidă, azoo- sau oligospermie.

Tablou hormonal : 17 KS normali la adult şi crescuţi la copil, estrogeni crescuţi, testosteron plasmatic scăzut la adult şi crescut la copil, valorile GUT, FSH, LH sînt scăzute, stimularea cu HCG sub dexametazon creşte testosteronul şi estradiolul.

- Tumorile celulelor Sertoli :

Sînt de 2 tipuri :

- adenom incapsulat de tip Pick-Chevassu cu structură trabeculară;
- androblastom Teilum, incapsulat, cu structură blastomatoasă.

Aceste tumori nu evoluează niciodată malign. Se întîlnesc mai rar pe testiculul normal şi mai des pe testiculul criptorhid sau în pseudohermafroditismul masculin. Tumora este dură, de obicei unilaterală, uneori dureroasă. Se pare că produc un exces de inhibină, modifică producerea SBG şi a estrogenilor testiculari.

- Tumori prin incluzie corticosuprarenală:

Frecvent se constată incluzii corticosuprarenale ectopice testi-

culare. Tabloul clinic poate îmbrăca aspect de :

- hiperplazie suprarenală congenitală prin defect de 21 sau 11 hidroxilază. Tabloul clinic este acelaşi, descris la suprarenală;
- boală Cushing; de obicei este vorba de bolnavii suprarenalectomizaţi total bilateral pentru boală Cushing şi care fac recidivă a bolii. In aceste cazuri, se constată ţesut suprarenalian hiperplazic în testiculi. S-au descris şi cazuri de sindrom Cushing prin tumori testiculare dezvoltate pe ţesut ectopic suprarenalian.

- Tumori de origine trofoblastică:

Aceste tumori au o structură asemănătoare placentei şi sînt capabile să secrete gonadotrofine corionice. Au o malignitate foarte mare. Tumora este uni- sau bilaterală, metastazează ganglionar şi visceral. Se notează ginecomastie evolutivă, uneori galactoree, involuţie a spermatogenezei. Dacă survin în copilărie, apar semnele pubertăţii precoce.

Tablou hormonal : gonadotrofine corionice cu valori crescute (identice celor placentare), 17 KS crescuţi, valori mari ale estrogenilor, pregnandiolului. Dozajele de alfa feto-proteină sînt pozitive.

Tratamentul celor maligne cuprinde orhiectomie şi iradiere. Metastazele pot răspunde la actinomicină D, methotrexat, clorambucil. In tumorile benigne îndepărtarea chirurgicală dă rezultate bune.-

B I B L I O G R A F I E

1. BOTELIA-LLUSIA J.: "Endocrinology of woman", W.B. Saunders Company - Philadelphia-London-Toronto, 1973.

2. BRIESE MARIA: Curs de clinică endocrinologică. Litografia I.M.F. Iaşi, 1958.

3. CALOGHERA C., MOGOSANU A., BORDOS D.: "Chirurgia tiroidei şi a paratiroidelor" - Ed. Facla, 1976.

4. DANOVSCHI T.S.:Clinica Endocrinology I. Ed. Wiliams-Wilkins, Baltimore, 1962.

5. DE GROOT J.L., STANBURY J.B.: "The Thyroid and its diseases" - 4th ed., John Wiley and sons, New York-London-Sidney-Toronto, 1975.

6. DÜRNER G.: "Endocrinology of sex", Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1974.

7. GARDNER L.I.: "Endocrine and Genetic Diseases of Childhood", W.B.Sannders Company, Philadelphia and London, 1969.

8. GNEAZDOVSCHI VIOLETA :" Relaţii între menopauză şi boala coronariană la femei". Teză de doctorat, IMF Bucureşti, 1980.

9. GOZARIU L., DASCALU R.: "Calciul în organismul uman". Fiziopatologie clinică". Ed. Dacia, 1975.

10. HAMILTON W.H.: "Clinical Paediatric Endocrinology", London, Butterworth, 1972.

11. HAULICA I., PETRESCU GH., BRANISTEANU D.D.: "Sistemul Renină-Angiotensină.I. Implicaţii fiziologice" Ed. Junimea, 1978.

12. HAZARD J., PERLEMUTER L.: "Abrégé d'Endocrinologie", Masson éd., Paris - New York - Barcelona - Milan, 1978.

13. HORSTER F.A., BÖHM C.: " Diagnostic et traitement des maladies de la thyroide", Scripta Medica Merck, 2, 1975.

14. ISPAS I., ROXIN T.: "Radiologia în bolile endocrine". Ed. medicală, Bucureşti, 1959.

15. LABHART A.: "Clinical Endocrinology", Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg, New York, 1974.

16. LAZAR C., DIACONESCU M.R.:"Hipertiroidiile", Ed. Junimea, 1978.

17. LINQUETTE M.: "Précis d'Endocrinologie", Masson dC^ie éd., Paris, 1973.

18. LINQUETTE M.: "Endocrinologie". Éditions J.B. Baillière,1975.

19. MILCU ST.M.:"Terapia bolilor endocrine". Ed. Acad. R.P.R. Bucureşti, 1964.

20. MILCU ST.M.: "Endocrinologie clinică", Ed. medicală, 1967.

21. MILCU ST.M.; MAICANESCU-GEORGESCU M.: "Andrologie clinică", Ed. Acad. R.S.România, 1970.

22. MILCU ST.M., MAXIMILIAN C., IONESCU B.: "Endocrinopatiile genetice", Ed. Acad. R.S.România, Bucureşti, 1968.

23. MILCU ST.M., PITIS M.: "Endocrinologie clinică", Ed. didactică şi pedagogică, 1976.

24. MILCU ST.M., DANILA-MUSTER A.: "Endocrinologie ginecologică", Ed. Acad. R.S.România, Bucureşti, 1977.

25. NEGOESCU I., CONSTANTINESCU A., HELTIANU C.: "Biochimia hormonilor tiroidieni". Ed. Acad. R.S. România, Bucureşti, 1971.

26. NEGOITA C.I.: "Hipertensiunea arterială secundară", Ed. Junimea, 1975.

27. PENCEA VERA: "Autoimunitatea în bolile tiroidiene". Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1966.

28. PENCEA VERA: "Curs de endocrinologie clinică" vol. I şi II, Litografie I.M.F. Iaşi, 1970 şi 1971.

29. POPOVICI D.AL., SAHLEANU V.: "Hormonii şi patologia cardiovasculară:, Ed. Acad. R.S. România, Bucureşti, 1966.

30. SOFFER J.: "Diseases of the endocrine glands". Ed. H. Kimpton, London, 1953.

31. STOICA T.: "Urgenţele în endocrinologie", Ed. medicală, 1968.

32. TASCA C.: "Histopatologia tiroidei", Ed. Acad. R.S. România, Bucureşti, 1978.

33. TAUSK M.: Farmacology of hormones", Georg Thieme Publishers--Stuttgart, 1975.

34. UFER J.: "Hormonotherapie en gynécologie" Snoeck-Ducaju et Fils, Gand, 1973

35. WILLIAMS R.H.: Textbook of Endocrinology, Ed. W.B. Saunders, London, 1963.

36. WILKINS L.: "The Diagnosis and treatment of Endocrine disorders in childhood and adolescence", Ed. Ch. Thomas, 1966.

37. ZBRANCA T.E.: "Aspecte ale metabolismului calcic în disfuncţiile tiroidiene". Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1971.

ICONOGRAFIA:

Hazard J., Perlemuter L.: "Abrégé d'Endocrinologie", Masson éd., Paris - New York - Barcelona - Milan, 1978.

Obraska P., Perlemuter L., Quevauvilliers J.: "Medecine E Enseignement des Centres Hospitalo - Universitaires . Maladies des glandes endocrines", Masson éd., Paris, 1974.